薬事分科会資料

希少疾病用医薬品の指定について

（平成２７年９月１７日薬事分科会）

厚生労働省医薬食品局審査管理課

希少疾病用医薬品指定品目

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	カルフィルゾミブ	再発又は難治性の多発性骨髄腫	小野薬品工業株式会社	H27.8.20
2	ベダキリンフマル酸塩	＜適応菌種＞ 本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核	ヤンセンファーマ株式会社	指定手続き中
3	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	子宮頸癌	中外製薬株式会社	指定手続き中
4	ポナチニブ塩酸塩	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病、 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	大塚製薬株式会社	指定手続き中

（参 考）

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の指定制度

1　制度の主旨

難病、エイズ等を対象とする医薬品や医療機器（以下、「医薬品等」という。）は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことにより十分にその研究開発が進んでいない状況にある。このため、国としてもこうした医薬品等について特別の支援措置を講じることとした。

2　制度の概要

厚生労働大臣は、企業からの申請に基づき、指定基準に合致するものを希少疾病用医薬品等として指定することができる。希少疾病用医薬品等として指定されたものについては、助成金の交付、税制措置、試験研究に関する指導・助言、税額控除、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。

なお、希少疾病用医薬品等の指定が、直ちに医薬品等としての製造販売承認（平成１７年３月３１日以前に承認申請された医薬品等については製造又は輸入承認をいう。）に結びつくものではない。

[指定基準]

① 本邦における対象患者数が５万人未満であること。ただし、当該医薬品の用途が指定難病の場合は対象患者数について要件を満たしているものと見なす。

② 医療上、特にその必要性が高いこと。

③ 開発の可能性が高いこと。

（１） 助成金の交付

希少疾病用医薬品等の開発に係る経費の負担を軽減するため、独立行政法人医薬基盤研究所を通じて助成金の交付を行う。（平成２３年度：６億４千７百万円の助成金を交付）

（２） 税制措置

希少疾病用医薬品等の試験研究費の１５％相当額を増加試験研究費の控除限度額に加算（法人税の１４％が限度）する。

（３） 指導・助言

独立行政法人医薬基盤研究所及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構は、希少疾病用医薬品等に関する試験研究について指導及び助言を行う。

（４） 優先的な治験相談及び審査

希少疾病用医薬品等に指定されたものについては、できるだけ早く医療の現場に提供できるよう、他の医薬品等に優先して治験相談及び承認審査を行う。

（５） 再審査期間の延長

希少疾病用医薬品等に指定され、承認された医薬品等については、再審査期間を最長１０年間（医療機器については最長７年間）に延長する。

希少疾病用医薬品等概要

名　　称	カルフィルゾミブ（ONO-7057）
予定される効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
申　請　者　名	小野薬品工業株式会社
対象疾患について	多発性骨髄腫は，B リンパ球から分化した形質細胞が骨髄中で単クローン性（腫瘍性）に増殖する造血器腫瘍である．日本における多発性骨髄腫の総患者数は，2011 年 10 月時点で約 14000 人と推定されている．多発性骨髄腫に対する治療薬は複数存在するものの，多発性骨髄腫は依然として治癒に至る疾患ではなく，治療効果の向上及び副作用を軽減した長期的な治療法を充実させることの臨床的意義は大きく，更なる新規薬剤の承認が切望されている．
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	再発の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ 20/27 mg/m^2，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（以下，CRd）とレナリドミド及びデキサメタゾン併用（以下，Rd）を比較した海外第Ⅲ相試験（以下，PX-171-009 試験）を実施した結果，主要評価項目である無増悪生存期間（以下，PFS）において，既存治療である Rd 療法に対する CRd 療法の優越性が検証された． 日本では，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に PX-171-009 試験と同様の CRd 療法にてカルフィルゾミブを投与する日本第 I 相試験（ONO-7057-05 試験）を実施中であり，日本人における CRd 療法の忍容性が確認され，良好な有効性が示唆されている． デキサメタゾンとの併用において既存薬（ボルテゾミブ）と直接比較した試験として，再発の多発性骨髄腫患者を対象にカルフィルゾミブ 20/56 mg/m^2 及びデキサメタゾン併用（以下，Cd）とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（以下，Vd）を比較した国際共同第Ⅲ相試験（2011-003 試験）の成績が得られており，主要評価項目である PFS において，Vd 療法に対する Cd 療法の優越性が検証された．さらに，ボルテゾミブの治療時に臨床上問題となっている末梢神経障害の発現率は Vd 療法に対して Cd 療法では有意に低く，高い安全性が確認された． これまでに国内外で得られているデータから，カルフィルゾミブは既存薬と比較して優れた有効性及び安全性が確認され，新たな多発性骨髄腫の治療選択肢となると考えられた．

希少疾病用医薬品等概要

名称	ベダキリンフマル酸塩
予定される 効能・効果	＜適応菌種＞ 本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
対象疾患について	日本は依然として結核中まん延国である。厚生労働省の患者調査結果（2011年）によると，本邦の結核症の総患者数は26,000人と推定されている。また，結核の統計及び厚生労働省の平成25年結核登録者情報調査年報集計結果（概況）によると，2013年の結核登録者数の総数は49,814人であり，そのうち活動性肺結核の登録患者数は10,830人であった。なお，2014年の結核登録者数の総数は47,845人であった。抗結核薬のイソニアジド及びリファンピシンに耐性を有する結核を一般的に多剤耐性結核（MDR-TB）という。 WHOは，2013年の初回治療及び再治療のTB患者におけるMDR-TBの割合に基づいて，本邦における初回治療及び再治療のMDR-TB肺結核患者数をそれぞれ110人及び100人と推定している。また，2013年に本邦でリファンピシン耐性又はMDR-TBの検査を受けた7,701人（初回治療7,266人，再治療435人）のうち，リファンピシン耐性又はMDR-TBが確認された患者数は64人（約0.8%）と報告している。大森らの報告によると，2007～2009年に本邦で薬剤感受性検査を受けた肺結核症患者15,425人のうち，多剤耐性肺結核（MDR-TB肺結核）患者は154人であり，MDR-TB肺結核患者の割合は1.0%と報告されている。当該報告を結核症の推定総患者数（26,000人）及び活動性肺結核登録患者数（10,830人）に当てはめた場合の本邦のMDR-TB肺結核の総患者数は，それぞれ約260人及び約108人と推定される。よって，本邦のMDR-TB肺結核患者数は非常に少なく，MDR-TB肺結核は希少疾病に該当すると考えられる。 MDR-TB患者の増加は世界的に報告されており，リファンピシン及びイソニアジドの両剤に耐性を示す多剤耐性結核や，これら2剤に加えてフルオロキノロン系抗菌剤及び初回療法に用いる薬剤以外の抗結核薬注射剤（カナマイシン，アミカシン又はカプレオマイシン）の少なくとも一つに耐性を示す超多剤耐性結核（XDR-TB）も報告されている。 本邦でMDR-TB肺結核に対する効能・効果を有する薬剤はデラマニド錠のみであり，MDR-TB肺結核の治療選択肢は限られている。また，初回感受性結核の治療期間が6～9カ月であるのに対し，MDR-TBでは菌陰性化後も18カ月間，抗結核薬の投与を継続する必要がある。WHOのGlobal Tuberculosis Report 2014では，薬剤感受性結核（DS-TB）患者に対する2012年の初回治療成功率の全世界での平均は86%と報告されている。さらに，国内では，MDR-TBの治療成功率は初回感受性結核よりも低く（MDR-TB：55%，初回感受性結核：97%以上），MDR-TBは，初回療法の主軸となるリファンピシン及びイソニアジドを使用できないことから，極めて治療困難であり，予後不良なため薬剤感受性結核より

	死亡率も高いと報告されている。 MDR-TB はすでに全世界に拡大していることが確認されていること，さらに超多剤耐性結核の広がりも新たな脅威として懸念されていることから，MDR-TB を有効かつ短期間で治療できる強力な薬剤を含む併用療法の開発は本邦でも課題となっている。このような背景から，新規作用機序を有する MDR-TB 治療薬の導入が望まれている。
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	ベダキリンフマル酸塩（以下，本剤）は，他の抗結核薬と異なるアデノシン 5'-三リン酸合成酵素阻害作用を有するジアリルキノリン系の新規抗結核薬である。MDR-TB の疾患重篤性及び MDR-TB の治療薬が限られている現状を踏まえると，既存の抗結核薬と異なる作用機序を有する本剤は，新たな MDR-TB 肺結核治療の選択肢になりうると考えられる。なお，本剤は米国では 2005 年 1 月 10 日，欧州では 2005 年 8 月 26 日に希少疾病用医薬品の指定を受けている。 MDR-TB 肺結核に対する本剤の有効性及び安全性を評価するための海外後期第 II 相試験として，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検比較試験の C208 試験と，非盲検非対照試験の C209 試験が実施された。両試験の有効性主要評価項目は，24 週間の治験薬投与期における喀痰培養陰性化までの期間であった。C208 試験における培養陰性化までの期間について，肺空洞及び併合した施設を共変量とした Cox 比例ハザードモデル解析を実施した結果，本剤群（本剤＋既存の抗結核薬）の培養陰性化までの期間はプラセボ群（プラセボ＋既存の抗結核薬）と比べて統計学的に有意に短いことが示されたことから［ハザード比（95% CI）：2.44（1.57; 3.80），$p < 0.0001$］，MDR-TB 肺結核に対する本剤の有効性が確認された。また，C209 試験での本剤群の培養陰性化までの中央値は 57 日であった。安全性について，C208 試験及び C209 試験の併合成績で本剤群に発現した主な有害事象は悪心，関節痛，頭痛，高尿酸血症及び嘔吐であった。また，Grade 3 以上の有害事象，投与の中止に至った有害事象，及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。よって，本剤の安全性は良好と考えられるが，本剤の投与後に QT が延長する可能性が示唆されている点に留意する必要がある。 米国では，2012 年 6 月に海外後期第 II 相試験（C208 及び C209 試験）を主要な評価資料として承認申請し，FDA による Fast Track 及び優先審査指定のもと，2012 年 12 月に迅速承認された。欧州でも，米国での承認申請と同一の臨床試験成績を用いて 2012 年 8 月に EMA に承認申請し，2014 年 3 月に条件付き承認された。WHO は，米国での本剤の承認に合わせて MDR-TB 肺結核治療での本剤の併用に関する暫定ガイダンスを公表し，本剤を WHO 推奨レジメンに加えることを推奨している。 本邦では，MDR-TB の日本人肺結核患者を対象に本剤を加えた多剤薬物療法を実施したときの安全性，有効性及び薬物動態の検討を目的とした国内第 II 相試験（TMC207TBC2001 試験）を実施中である。

希少疾病用医薬品等概要

名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え） ［販売名：アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL，同 400 mg/16 mL］
予定される効能又は効果	子宮頸癌
申請者名	中外製薬株式会社
対象疾患について	【疾患の概要】 ・子宮頸癌は，ヒトパピローマウィルス（HPV）の持続感染による異形成を経て発生する悪性腫瘍である。近年，ヒトパピローマウィルスワクチン（HPV ワクチン）が国内外において承認され，接種が行われているものの，真の目的である癌発生を予防しているとの報告は得られておらず，その効果が認められるのは，数十年後と考えられている。進行・再発の子宮頸癌は，子宮頸癌患者の中でも化学療法による治療の対象となり， Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を指す。進行・再発の子宮頸癌患者を対象に，これまでに種々の併用化学療法が検討されてきたものの，その予後は，約 9 カ月から 1 年と極めて不良である。 【対象患者数】 ・人口動態統計・患者調査（2011 年）では，子宮頸（部）の悪性新生物の総患者数は 25, 000 人と推計されている。 ・日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の 2012 年度患者年報によると，2012 年 1 月 1 日から 12 月 31 日に治療を開始された子宮頸癌患者数は，全国で 7,028 例であった。また，独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターによると，子宮頸癌の国内罹患数は 2010 年の推計値で 10,737 人であり，2014 年では 12,100 人と予測されている。 【治療の現状】 進行・再発の子宮頸癌を対象とした化学療法としては，国内外においてシスプラチン（Cis）を含む多剤併用療法の検討が行われている。Cis とイホスファミドの併用においては，Cis 単剤に対して奏効率及び無増悪生存期間（PFS）で有意な改善が認められた。しかしながら，全生存期間（OS）で有意差が認められなかったことに加えて，Cis・イホスファミド併用群で白血球減少や腎毒性といった毒性が有意に増加したことから，Cis とイホスファミドの併用は標準治療として認められていない。 その後，Cis とパクリタキセル（Pac）の併用が検討された。その結果，Cis 単剤に比べ，奏効率及び PFS において有意な改善が認められ，OS においては有意な改善は認められなかったものの延長傾向が認められた。また，Cis･イホスファミド併用療法と異なり治療関連死に結びつくような毒性の増強が認められなかった。 その後，Cis とトポテカン（Top，ノギテカン）との併用療法は Cis 単剤と比較して，奏効率，PFS，OS のすべてにおいて併用療法が優っていることが報告され，Cis・Pac 療法を対照群として，Cis を含む様々な 2 剤併用化学療法を比較する 4 群比較試験（GOG-0204 試験）が実施された。GOG-0204 試験の結果，Cis・Pac 療法を上回る併用療法が認められなかったことから，Cis・Pac 療法が標準療法と位置付けられている。 国内においては， Cis・Pac 療法に対するカルボプラチン（Car）・Pac 療法の非劣性を検討した第 III 相臨床試験（JCOG0505 試験）が実施さ

	れ，OS において Car・Pac 療法の Cis・Pac 療法に対する非劣性が示された。これにより，Car・Pac 療法が Cis・Pac 療法と並んで標準治療として位置づけられている。
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	【臨床試験成績】 ・GOG-0240 試験 Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者 452 例を対象に，化学療法に本剤 15 mg/kg/3 週を上乗せした時の有効性及び安全性の検証並びに白金製剤非含有化学療法の白金製剤含有化学療法に対する優越性の検証を目的とした 2×2 要因の海外非盲検ランダム化比較第 III 相臨床試験 主要評価項目である化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比は 0.74（95%CI 0.58～0.94）であり，統計学的に有意な OS の延長が認められた（層別 log-rank p-value = 0.0132）。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は，化学療法群の 12.9 カ月に対し，本剤併用群では 16.8 カ月で，本剤併用群では化学療法群に比べて 3.9 カ月延長した。 安全性については，消化管腟瘻以外の安全性プロファイルは，本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似しており，子宮頸癌患者に特有な安全性の懸念はないと考えられる。消化管腟瘻については，既承認適応と比較して発現率が高かったものの，死亡例は認められず，癌化学療法に十分な知識・経験のある医師，外科的処置の可能な施設での使用により管理可能と考える。 【開発状況】 ・GOG-0240 試験結果を受け，Roche 社は欧米において承認申請を実施することを決定し，米国では 2014 年 4 月に申請を行い，同年 8 月承認を取得している。また，欧州においても 2014 年 6 月に承認申請を行い，2015 年 3 月に承認を取得している。中外製薬株式会社は，2014 年 5 月 22 日に GOG-0240 試験に基づいた開発計画について，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施した。当該，対面助言結果を受け，国内臨床試験を実施することを決定し，現在実施中である。当該臨床試験結果を含め，2015 年後半に承認申請を実施する予定である。 【医療上の必要性】 ・本剤は，予後が極めて不良な進行・再発の子宮頸癌患者を対象として，Cis・Pac 療法の臨床試験成績が得られて以降，約 10 年振りに全生存期間の延長という有用性を示した薬剤であることから，医療上の必要性は極めて高いと考える。

希少疾病用医薬品等概要

名称	Ponatinib (INN)，ポナチニブ塩酸塩（JAN）
予定される 効能・効果	・前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 ・再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
申請者名	大塚製薬株式会社
対象疾患について	慢性骨髄性白血病（CML）は成人の白血病の約 15%を占めるクローン性の骨髄増殖性疾患である。フィラデルフィア染色体（Ph）と呼ばれる染色体異常は全 CML 患者の約 95%に見られる。CML は通常，慢性期（CP），移行期（AP）及び急性転化期（BP）の 3 つの病期を経て進行する。AP へ移行した場合，生存期間の中央値は 1 年未満となる。BP 患者の生存期間は，通常 2，3 ヵ月である。 厚労省の 2011 年患者調査によれば，白血病の総患者数は 30,000 人であり，CML の総患者数 11,000 人である。 急性リンパ性白血病（ALL）は，悪性のリンパ球増殖性疾患である。成人 ALL 患者の約 30%に Ph 陽性が見られる。厚労省の 2011 年の患者調査によれば，ALL の総患者数は 5,000 人である。 調査方法や調査年により多少の変動はあるものの，CML 及び Ph+ALL の有病者数は 5 万人未満であり，希少疾病用医薬品指定の基準に当てはまると推定される。
対象疾患に対する本剤の効能・効果等について	チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は CML 患者および Ph+ALL 患者治療に有効であることが示されている。 ポナチニブは既承認の TKI に対して無効或いは不耐容の患者に対して有効な TKI であり，疾患を高度にコントロール可能である。海外で進行中の第Ⅱ相試験（AP24534-10-201）及び国内で実施している第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）の成績から，ポナチニブは難治性の CML または Ph+ALL 患者に対し，臨床的意義のある有効性が確認された。本剤は欧米においてすでに承認され上市されている。

別紙様式3

（新聞発表用）

1	販売名	トラクリア錠 62.5 mg
2	一般名	ボセンタン水和物
3	申請者名	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
4	成分・含量	1錠中ボセンタン 62.5 mg を含有 （ボセンタン水和物として 64.54 mg）
5	用法・用量	通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回 62.5 mg を1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回 125 mg を1日2回朝夕食後に経口投与する。 なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大 1日 250 mg までとする。
6	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ） 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る） （下線部今回追加）
7	備考	・「添付文書（案）」は別紙として添付 本剤は、エンドセリンの ET_A 及び ET_B の両受容体に結合するエンドセリン受容体拮抗剤であり、今回、「全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）」の効能・効果を追加するものである。

※※2015年8月改訂（第9版）
※2013年11月改訂

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

トラクリア®錠 62.5mg
Tracleer® 62.5
ボセンタン水和物錠

規制区分：劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	21700AMY00170000
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
※※ 効能追加	2015年8月
国際誕生	2001年 11月

【警　告】
本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
(2)中等度あるいは重度の肝障害のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある〕
(3)シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
(4)グリベンクラミドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
(5)本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	トラクリア錠 62.5mg		
成分・含量	1錠中ボセンタン62.5mg（ボセンタン水和物として64.54mg）		
添加物	トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチNa、ポビドン、グリセリン脂肪酸エステル、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、エチルセルロース		
性状	橙白色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	62.5		
大きさ（約）	直径:6.1mm	厚さ:3.1mm	重さ:86.5mg

※※【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
肺動脈性肺高血圧症
原発性肺高血圧症及び膠原病に伴う肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立していない。

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制
既存の手指潰瘍に対する有効性は認められていない。

【用法・用量】

通常、成人には、投与開始から4週間は、ボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。投与5週目から、ボセンタンとして1回125mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。
なお、用量は患者の症状、忍容性などに応じ適宜増減するが、最大1日250mgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.本剤投与中に、AST(GOT)又はALT(GPT)値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。

AST(GOT)/ALT(GPT)値	投与法と肝機能検査の実施時期
＞3及び≦5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。
＞5及び≦8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。
＞8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN: 基準値上限
＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。

2.AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。

3.体重40kg未満の患者では忍容性を考慮し、投与5週目以降もボセンタンとして1回62.5mgを1日2回朝夕食後に経口投与することを考慮するなど、増量は慎重に検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)投与開始前のAST(GOT)、ALT(GPT)値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある〕
(2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
(3)低血圧の患者〔血圧を一層低下させるおそれがある〕
(4)ワルファリンを投与中の患者〔本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意
(1)避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。〔「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
(2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照〕

(3)副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。［「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］

※※(4)肺動脈性肺高血圧症の患者に投与する場合は、本剤の投与を少なくとも8週間（目標投与量に達してから最低4週間投与）行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。

※※(5)全身性強皮症における手指潰瘍の患者に投与する場合は、定期的に本剤の治療効果や継続治療の必要性を考慮すること。

(6)本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるので、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。

(7)本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。

(8)重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

3. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4）で代謝される。主にCYP2C9、CYP3A4で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。

［併用禁忌］（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン、ネオーラル）、タクロリムス（プログラフ）	(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)本剤との併用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1)シクロスポリンのCYP3A4活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主にCYP3A4で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。
グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬（シンバスタチン等）	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物（ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3)本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬（リトナビル等）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

*経口剤、注射剤は国内未発売

※※4. 副作用

肺動脈性肺高血圧症

国内臨床試験において、安全性解析対象例40例中26例（65.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛8例（20.0%）、肝機能異常7例（17.5%）、倦怠感3例（7.5%）、筋痛3例（7.5%）、貧血2例（5.0%）、便秘2例（5.0%）、肝機能検査異常2例（5.0%）、背部痛2例（5.0%）、浮動性めまい2例（5.0%）、体位性めまい2例（5.0%）、鼻出血2例（5.0%）、潮紅2例（5.0%）及びほてり2例（5.0%）であった（WHO機能分類クラスⅢ・Ⅳの申請時及びクラスⅡの効能追加申請時）。

海外臨床試験において、安全性評価対象例328例中172例（52.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛49例（14.9%）、浮動性めまい26例（7.9%）、肝機能障害25例（7.6%）、呼吸困難23例（7.0%）、潮紅18例（5.5%）、悪心14例（4.3%）、下肢浮腫12例（3.7%）、動悸10例（3.0%）、疲労10例（3.0%）、下痢10例（3.0%）及び鼻出血10例（3.0%）であった（WHO機能分類クラスⅢ・Ⅳの申請時及びクラスⅡの効能追加申請時）。

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

国内臨床試験において、安全性解析対象症例28例中17例（60.7%）40件に副作用が認められた。主な副作用は、肝機能検査異常7例（25.0%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫がそれぞれ3例（10.7%）であった（申請時）。

海外臨床試験において、安全性評価対象症例175例中68例（38.9%）で認められた主な副作用は、末梢性浮腫14例（8.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ10例（5.7%）であった（申請時）。

(1) 重大な副作用

1) 重篤な肝機能障害（1.3%[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

2) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（頻度不明[注2)]）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照]

※3) 心不全、うっ血性心不全（頻度不明[注2)]）
心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※(2) その他の副作用（国内及び海外データ）
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量及び投与中止など適切な処置をとること。

	10%以上	10%未満	頻度不明[注2)]
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GT（GTP）上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	Al-P上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

注1）海外臨床試験成績より算出した。
注2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形性が報告されている]
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

7. 小児等への投与
低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]（「臨床成績」〈参考情報〉の項参照）

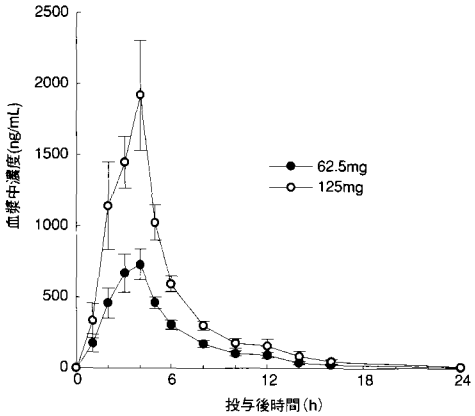
8. 過量投与
過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。

9. 適用上の注意
薬剤交付時
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

10. その他の注意
※※(1)エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。
(2)海外において、本剤の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度
(1)単回投与[1)]
健康成人10例にボセンタンとして62.5mg又は125mgを食後単回経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、すみやかに上昇し、投与後3-4時間でC_{max}に達した。薬物動態パラメータは下表のとおりである。



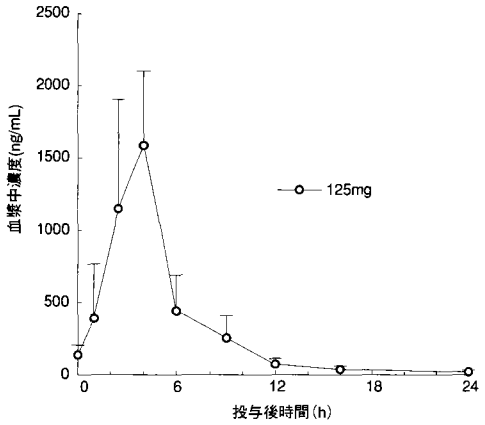
健康成人10例にボセンタンを62.5mg又は125mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
62.5mg (n=10)	772 (619, 964)	3721 (3182, 4351)	4.3 (3.7, 5.0)
125mg (n=10)	1922 (1364, 2710)	7996 (6695, 9550)	3.6 (3.0, 4.3)

数値は幾何平均値（95%信頼区間）

(2)反復投与[2)]
健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回7.5日間経口投与した時、血漿中ボセンタン濃度は、投与後3.0時間（中央値、最小値-最大値：1.0-4.0）でC_{max}1212ng/mL（95%信頼区間：940-1564）に達した。また、AUC_{0-12}は4640ng·h/mL（95%信頼区間：3641-5914）、血漿中濃度半減期は5.6時間（95%信頼区間：4.6-6.9）であった。反復投与においては、投与開始初期に酵素誘導が誘発され、ボセンタンのトラフ濃度は減少するが、投与開始3日目に定常状態に達した。

(3)肺動脈性肺高血圧症患者（日本人及び外国人データ）
1) 日本人データ[3)]
WHO機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者6例にボセンタン1回125mgを1日2回2週間以上反復経口投与した患者にボセンタン125mgを投与した時の血漿中ボセンタン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。



肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタン125mg投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
125mg (n=6)	1748 (1287, 2374)	6996 (6193, 7904)	4.0 (2.5-4.0)	5.0 (3.4, 7.2)

数値は幾何平均値（95%信頼区間）
t_{max}は中央値（最小値-最大値）

2) 外国人データ [4]
WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者13例にボセンタンとして62.5mg1日2回を4週間経口反復投与後、引き続き125mg1日2回に増量して4週間経口反復投与後のボセンタンの薬物動態パラメータは下表のとおりである。

肺動脈性肺高血圧症患者にボセンタンを62.5mg又は125mg1日2回反復投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)
62.5mg (n=12)	1187 (814, 1560)	6232 (4582, 7881)	3.0 (1.0-4.0)
125mg (n=11)	2286 (1234, 3337)	8912 (6296, 11531)	2.3 (1.0-6.0)

数値は算術平均値（95%信頼区間）
t_{max}は中央値（最小値-最大値）

2. 代謝・排泄（外国人データ） [5]
健康成人4例に^{14}C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった。

3. 蛋白結合率 [6]
ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率(n=8)は、0.214～21.9 μg/mLの濃度範囲で約98%であった。

4. 高齢者での体内動態
国内及び海外において、特に高齢者を対象とした薬物動態評価試験は実施されていない。

5. 肝機能障害患者における体内動態（外国人データ） [7]
肝機能障害患者（Child-Pugh分類でA）8例にボセンタンとして125mgを単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった。

6. 腎機能障害患者における体内動態（外国人データ） [8]
重度腎機能障害患者（15<クレアチニンクリアランス≦30mL/min）8例にボセンタンとして125mgを単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった。

7. 食事の影響（外国人データ） [9]
健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタンとして125mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた。

8. 薬物相互作用（外国人データ）
(1)シクロスポリン [10]
健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200～250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3～4倍に上昇した（各n=8）。また、シクロスポリンの$AUC_{0\text{-}12}$はシクロスポリン単独投与時（n=9）と比較してボセンタン併用時（n=8）には平均49%減少した。
(2)グリベンクラミド [11]
健康成人12例にボセンタンとして125mgを1日2回9.5日間反復投与し、6～10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンのC_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した。
(3)ワルファリン [12]
健康成人12例にボセンタンとして500mg又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して（ボセンタン併用時は）R-ワルファリンとS-ワルファリンの$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた。
(4)ケトコナゾール [13]
健康成人10例にボセンタンとして62.5mgを1日2回及びケトコナゾール200mg1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンの$AUC_{0\text{-}12}$及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した。
(5)シンバスタチン [14]
健康成人9例にボセンタンとして125mgを1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β－ヒドロキシ酸シンバスタチンの$AUC_{0\text{-}12}$をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった。
(6)リファンピシン [15]
健康成人9例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_{τ}は、単独投与時に比較して58%低下した。
(7)経口避妊薬 [16]
健康成人19例にボセンタンとして125mgを1日2回及び経口避妊薬（1mgノルエチステロン及び35 μgエチニルエストラジオール含有）をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ14%及び31%減少した。
(8)クエン酸シルデナフィル [17]
健康成人19例にボセンタンとして1回125mgを1日2回6日間及びシルデナフィルとして最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルのAUC_{τ}及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_{τ}及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した。

※※【臨床成績】

1. 肺動脈性肺高血圧症

(1) 外国における臨床成績[18),19),20)]

WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症患者あるいは強皮症に合併する肺高血圧症患者を対象とし、運動耐容能、肺血行動態、呼吸困難指数、WHO機能分類に対する効果及び安全性を検討するためプラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した（n=32）。

その結果、本剤125mg 1日2回投与はプラセボに比べ、原発性肺高血圧症及び強皮症に合併する肺高血圧症患者の6分間歩行試験による歩行距離及び肺血行動態を有意に改善した。また、臨床症状の悪化、呼吸困難指数及びWHO機能分類によって評価した臨床症状についても、本剤による改善が認められた。

上記の臨床的有用性を踏まえ、WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した（n=213）。本試験において、用量相関効果を探索するために125mg1日2回の比較群に加え、高用量群（250mg 1日2回投与）を設定した。

その結果、本剤の低用量及び高用量の両群とプラセボ群との比較において、有意な運動耐容能の改善及び当該疾患の臨床症状悪化の抑制が認められた。

WHO機能分類クラスIIの肺動脈性肺高血圧症患者を対象とし、プラセボ対照無作為二重盲検比較試験を実施した（n=185）。その結果、本剤125mg1日2回投与はプラセボに比べ、肺血行動態の有意な改善、6分間歩行試験による歩行距離の改善及び臨床症状悪化の抑制が認められた。

(2) 国内における臨床成績[21),22)]

海外で実施した各種臨床試験及び日本人と白人を対象とした単回/反復投与試験による本剤の安全性並びに体内動態の類似性をもとに、WHO機能分類クラスⅢ又はⅣの原発性肺高血圧症15例及び膠原病を合併した肺高血圧症6例の計21例を対象とし、肺動脈性肺高血圧症に対する有効性（n=18）及び安全性（n=21）を検討した。

その結果、海外で認められた主要評価項目である肺血行動態及び6分間歩行試験において、本剤125mg1日2回投与で投与前と12週後の間に有意な改善が認められ、また、身体活動能力指数の有意な改善及びWHO機能分類の重症度の有意な改善が認められた。

WHO機能分類クラスⅡの日本人肺動脈性肺高血圧症患者19例を対象に本剤125mg1日2回を経口投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である投与開始12週後の肺血行動態（肺血管抵抗）において投与前に比べ有意な改善が認められた。

2. 全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制

(1) 外国における臨床成績[23),24)]

全身性強皮症に伴う手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者を対象に手指潰瘍に対する本剤の有効性及び安全性を検討する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した（n=122）。本剤62.5～125mg又はプラセボを1日2回投与したとき、投与後16週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で1.6±2.3（平均値±標準偏差、以下同様）（中央値：1.0）個、プラセボ群で3.0±3.8（中央値：1.0）個であり、ボセンタン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（Mann-Whitney U検定）が、過分散を調節した副次的な解析であるPoisson回帰では有意であった（p=0.0111、poisson回帰）。また、一方でデータの基礎分布に左右されない並べ替え検定が最適な解析方法であると判断し、事後解析を行った結果、新規手指潰瘍の発現を有意に抑制した（p=0.0112、無作為化のブロックで層別化した並べ替え検定）。

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者を対象に手指潰瘍に対する本剤の有効性及び安全性を検証する無作為二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した（n=190）。本剤62.5～125mg又はプラセボを1日2回投与したとき、投与後24週までに発現した新規手指潰瘍数はボセンタン群で平均1.9±2.2（中央値：1.0）個、プラセボ群で2.7±3.3（中央値：1.4）個であり、群間で有意差が認められた（p=0.0351、Pitmanの並べ替え検定）。なお、指標潰瘍が完全治癒するのに要した時間について、ボセンタン群のプラセボ群に対するハザード比は、0.909（95%信頼区間：[0.613、1.348]、log-rank p=0.6327）であり、ボセンタン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

(2) 国内における臨床成績[25)]

全身性強皮症における手指潰瘍を有する患者もしくは手指潰瘍の既往歴がある患者28例を対象に本剤62.5～125mg 1日2回を投与したとき、投与後16週までに発現した新規手指潰瘍は0.39±0.79（中央値：0.00）個であった。

〈参考情報〉[26)]

海外で実施した小児のWHO機能分類クラスⅡ又はⅢの肺動脈性肺高血圧症患者における臨床試験（n=19）で用いられた用法・用量を以下に示す。この試験は主に小児における薬物動態を検討する目的で行われており、有効性、安全性及び用法・用量は確立されていない。また低体重出生児、新生児、乳児についてのデータはない。

体重（kg）	初期投与量（4週間）	維持用量
10≦～≦20	1回31.25mg 1日1回	1回31.25mg 1日2回
20<～≦40	1回31.25mg 1日2回	1回62.5mg 1日2回
>40	1回62.5mg 1日2回	1回125mg 1日2回

31.25mgは62.5mg錠を分割している

※※【薬効薬理】

1. 血管収縮の阻害[27)]

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮（ET_A受容体媒介性）及び上皮剥離気管のサラフォトキシンS6c刺激による収縮（ET_B受容体媒介性）を阻害し、そのpA_2はそれぞれ7.2及び6.0であった。

2. 細胞増殖の阻害[28),29)]

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した。

3. 血管内皮機能の改善[30),31),32),33),34)]

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。ボセンタンはヒト伏在静脈の組織培養系において、血管内膜過形成を抑制した。また、ボセンタンはヒト血管において、アセチルコリンによる血管拡張作用を増強した。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した。

4. コラーゲン産生の抑制[35),36)]

ボセンタンは全身性強皮症患者の線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制した。

5. 病態モデルに対する作用

(1) 肺動脈高血圧動物モデル[37)]

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した。

(2) 食塩高血圧動物モデル[38)]

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた。

(3) 肺線維症動物モデル[29),36)]

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。また、ボセンタンは皮膚の線維化を抑制した。

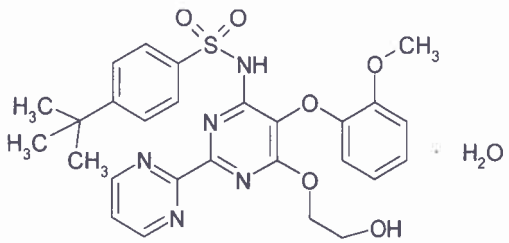
6. 作用機序

ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボセンタン水和物 Bosentan Hydrate（JAN）
化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl] benzenesulfonamide monohydrate

構造式：



分子式：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$
分子量：569.63
性　状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

※※【承認条件】

肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）
再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については定期的に報告すること。

全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）
・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

トラクリア®錠 62.5mg：60錠（10錠×6）PTP

※※【主要文献】

1) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45: 42-47.
2) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験
3) 社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした薬物動態試験
4) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした長期投与試験における薬物動態
5) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999; 27: 810-815.
6) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合率の検討
7) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003; 43: 15-22.
8) Dingemanse J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 310-316.
9) Dingemanse J, et al. J Clin Pharmacol 2002; 42: 283-289.
10) Binet I, et al. Kidney International 2000; 57: 224-231.
11) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 253-262.
12) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999; 39: 847-854.
13) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 589-595.
14) Dingemanse J, et al. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 293-301.
15) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 414-419.
16) Van Giersbergen PLM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2006; 44: 113-118.
17) Burgess G, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64 : 43-50.
18) Channick R, et al. Lancet 2001; 358: 1119-1123.
19) Rubin LJ, et al. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
20) Galie N, et al. Lancet 2008; 371: 2093-2100.
21) Sasayama S, et al. Circ J 2005; 69: 131-137.
22) Hatano M, et al. Heart Vessels. 2014 Jul 16.
23) 社内資料：全身性強皮症に続発する虚血性手指潰瘍の予防に関する探索的二重盲検無作為化プラセボ対照試験
24) Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 32-38.
25) 社内資料：日本人全身性強皮症に伴う手指潰瘍患者に対するボセンタンの安全性、忍容性及び有効性を検討するオープンラベル第Ⅲ相試験
26) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 372-382.
27) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 228-235.
28) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
29) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 600-608.
30) Wang QD, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: S445-S447.
31) Richard V, et al. Circulation 1995; 91: 771-775.
32) Porter KE, et al. J Vasc Surg 1998; 28: 695-701.
33) Verma S, et al. Cardiovasc Res 2001; 49: 146-151.
34) Dumont AS, et al. J Neurosurg 2001; 94: 281-286.
35) Sato S et al. 難治性疾患克服研究事業 全身性強皮症における病因解明と根治的治療法の開発（平成23年度）総括・分担研究報告書
36) Akamata K, et al. Arthritis Res Ther 2014; 16: R86.
37) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995; 79: 2122-2131.
38) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996; 31: 287-295.

【文献資料請求先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
学術情報部
〒150-0012
東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

【製品情報お問い合わせ先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
DIセンター
TEL：(03)5774-4716
受付時間：9:00～17:30
（土・日・祝日を除く）

製造販売元
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

ACTELION

30000SG15H0901

別紙様式3

（新聞発表用）

1	販売名	アイノフロー吸入用800ppm
2	一般名	一酸化窒素
3	申請者名	アイノ　セラピューティックス　エルエルシー 選任外国製造医薬品等製造販売業者 エア・ウォーター株式会社
4	成分・含量	アルミニウムボンベ（15.7 L）中に一酸化窒素を800 ppm含有する吸入用ガス
5	用法・用量	新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善： ・出生後7日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は4日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。 ・本剤は吸入濃度20 ppmで開始し、開始後4時間は20 ppmを維持する。 ・酸素化の改善に従い、5 ppmに減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善： ・小児：本剤は吸入濃度10 ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は20 ppmまで増量することができる。 ・成人：本剤は吸入濃度20 ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は40 ppmまで増量することができる。 ・症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は7日間程度までとする。 ・離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5 ppmまで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。 （下線部今回追加）
6	効能・効果	・新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善 ・心臓手術の周術期における肺高血圧の改善 （下線部今回追加）
7	備考	本剤は、一酸化窒素を800 ppm含有する吸入用ガス剤であり、今回心臓手術の周術期の肺高血圧の改善に関する効能追加について申請した。 「添付文書（案）」を別紙として添付。

＊＊：[2015年8月改訂（第4版）]
＊：[2014年6月改訂]
規制区分：劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯法：40℃以下
使用期限：容器に表示

肺血管拡張剤（吸入用ガス）

アイノフロー®吸入用800ppm
INOflo® for inhalation 800ppm

一酸化窒素

日本標準商品分類番号
872190

承認番号	22000AMI00004000
薬価収載	対　象　外
販売開始	2010年1月
国際誕生	1999年12月
＊＊効能追加	2015年8月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

＊＊生命維持のために右－左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者［右－左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。］

【組成・性状】

有効成分	：一酸化窒素	800 ppm
添加物	：窒素	999,200 ppm

【効能・効果】

・新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
＊＊・心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

＊＊＜両効能共通＞
(1) 在胎期間34週未満の早産児における安全性及び有効性は確立していない。
(2) 肺低形成を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。
(3) 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

＊＊＜新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善＞
(1) 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること。
(2) 先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）における安全性及び有効性は確立していない。

＊＊＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞
＊＊(1) 術前投与時の安全性及び有効性は確立していないため、リスク・ベネフィットを勘案し、本剤適用の要否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

＊＊新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：
・出生後7日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は4日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
・本剤は吸入濃度20 ppmで開始し、開始後4時間は20 ppmを維持する。
・酸素化の改善に従い、5 ppmに減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

＊＊心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：
＊＊・小児：本剤は吸入濃度10 ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は20 ppmまで増量することができる。
＊＊・成人：本剤は吸入濃度20 ppmで吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は40 ppmまで増量することができる。
＊＊・症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は7日間程度までとする。
＊＊・離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5 ppmまで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

用法・用量に関連する使用上の注意

＊＊＜両効能共通＞
＊＊(1) 本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム（アイノベント、アイノフローDS又はアイノベント／アイノフローDSと同等以上の性能を有する装置）を用いること。［「適用上の注意」の項参照］
＊＊(2) 本剤の吸入濃度は、小児では20 ppm、成人では40 ppmを超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素（NO_2）濃度増加の危険性が増加する。
(3) 本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることがある。

＊＊＜新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善＞
(1) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度（FiO_2）は1.0である。
(2) 吸入開始後4時間以降に動脈血酸素分圧（PaO_2）＞60 mmHg又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）＞92%になれば本剤の吸入濃度を5 ppmに減量していく。
(3) FiO_2を減量し、FiO_2＝0.4～0.6でPaO_2＞70 mmHgになるまで本剤の吸入濃度は5 ppmで維持する。
(4) 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前にはFiO_2を0.1増量してもよい。［「重要な基本的注意」の項参照］
(5) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を1 ppmまで徐々に減量すること。1 ppm投与中、酸素化に変化がみられない場合はFiO_2を0.1増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を5 ppmで再開し、12～24時間後に本治療の中止を再考すること。

＊＊＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞
＊＊(1) 本剤の効果は速やかに発現し、投与後5～20分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後10分間以上あけて、増量することができる。本剤投与後30分間経過し、血行動態や酸素化の改善がみられない場合は、本剤の投与中止を検討すること。
＊＊(2) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を1 ppmまで徐々に減量すること。1 ppmで血行動態及び酸素化が安定している場合、12時間毎に離脱を試みること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

＊＊(1) 本剤は、肺高血圧の治療に十分な経験を持つ医師が使用すること。投与に際しては緊急時に十分な措置ができる医療機関で行うこと。
＊＊(2) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療において、本剤の使用によっても酸素化の改善が認められない場合は、体外式膜型人工肺（ECMO）等の救命療法を考慮すること。
(3) 本剤の効果を最大限に発揮するため、十分な呼吸循環管理等を行うこと。
＊＊(4) 離脱の際には、吸気中NO濃度、吸気中NO_2濃度、PaO_2、血中メトヘモグロビン（MetHb）濃度等のモニタリング項目の他、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療の場合、心エコー検査による右－左シャント消失の確認等、血行動態の評価も参考にすること。

**(5) 心臓手術の周術期における肺高血圧の治療の場合、本剤による治療は、循環動態及び酸素化の緻密なモニタリング下で行うこと。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・処置方法	機序・危険因子
低酸素性呼吸不全の治療に用いられNOを供給する薬剤 ・ニトロプルシドナトリウム ・ニトログリセリン ・スルフォンアミド	これらの薬剤との併用により、血中MetHb濃度が増加し、血液の酸素運搬能が低下する可能性がある。併用する場合、血中MetHb濃度を十分観察すること。	相加作用により血中MetHb濃度を増加させる。

3. 副作用

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

国内：

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験（INOT12試験[1]）において、安全性解析対象例11例中、副作用は認められなかった。

海外：

新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験（CINRGI[2]及びINO-01/02試験[3]）において、安全性解析対象例224例中85例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症19例（8.5%）、メトヘモグロビン血症15例（6.7%）、低カリウム血症10例（4.5%）、ビリルビン血症8例（3.6%）、痙攣8例（3.6%）、無気肺8例（3.6%）及び低血圧7例（3.1%）であった。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

**国内:

**心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者（12例）及び成人患者（6例）を対象に実施した臨床試験（IK-3001-CVS-301試験[4]）において、3例に4件（出血、気胸、血液量減少症、血中ブドウ糖増加）の副作用が認められた。

(1) **重大な副作用**

メトヘモグロビン血症：本剤投与中にメトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]

徐脈：本剤投与中に徐脈がときにあらわれることがある（2例/224例、0.9%注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

心停止：本剤投与中に心停止がときにあらわれることがある（1例/224例、0.4%注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重篤なビリルビン血症：本剤投与中に重篤なビリルビン血症がときにあらわれることがある（1例/224例、0.4%注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

気胸：本剤投与中に気胸がときにあらわれることがある（1例/224例、0.4%注）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。

	1～10%未満注	1%未満注
一般全身障害		発熱 全身性浮腫 多臓器不全 過量投与 周産期障害
心臓・血管系障害	徐脈 高血圧症 低血圧	不整脈 二段脈 心血管障害 心停止 出血 頻脈
消化器系障害		胆汁うっ滞性黄疸 胃腸障害 吐血 メレナ 胃潰瘍 嘔吐
血液・リンパ球障害	白血球増加症 メトヘモグロビン血症 血小板減少症	貧血 凝固障害 白血球減少症 血小板血症
代謝・栄養障害	ビリルビン血症 浮腫 高血糖 低カリウム血症	アシドーシス 高カルシウム血症 高カリウム血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低ナトリウム血症 NPN（非蛋白性窒素）増加
神経系障害	痙攣	脳出血 脳梗塞 脳血管障害 高血圧 頭蓋内出血
呼吸器系障害	無気肺 低酸素血症	喘息 過換気 肺障害 肺水腫 肺出血 胸水 気胸 喘鳴
皮膚・付属器官障害		発疹
特殊感覚障害		ろう 耳の障害 聴覚過敏 網膜障害
泌尿・生殖器障害	血尿	腎尿細管壊死

注：頻度については海外臨床試験（CINRGI[2]及びINO-01/02試験[3]）より算出した。

4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない。

6. 小児等への投与

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

**国内臨床試験では、出生後21日齢未満（出生後7日未満に吸入開始し、最長14日まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について試験が行われた[1]。海外臨床試験では、出生後7日まで（生後96時間以内に開始し、最長96時間又は生後7日までのどちらか早い時期まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について[2]、及び出生後17日齢未満（出生後72時間以内に開始し最長14日間）の新生児について[3]試験が行われた。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

**国内臨床試験では、10歳以下の心臓手術を受ける小児患者について試験が行われた[4]。

7. 過量投与

過量投与により血中MetHb濃度及び吸気中NO_2濃度が増加することがある。[「適用上の注意」の項参照]

血中MetHb濃度の増加により血液の酸素運搬能が低下する。吸気中NO_2濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。

8. 適用上の注意

(1) 本剤は、吸気中NO濃度、吸気中NO_2濃度、PaO_2、血中MetHb濃度をモニターしながら投与すること。

(2) 血中MetHb濃度は、本剤吸入開始後1時間以内に測定し、以降12時間以内は頻回に測定すること。また、24時間以降は少なくとも1日毎に測定すること。

(3) 本剤の吸入濃度は吸気回路の患者近位で測定すること。吸気中NO_2濃度及び吸気中酸素濃度についても同じ場所でアラームがついたモニタリング装置を用いて測定すること。

(4) 血中MetHb濃度が2.5%を超える場合は、本剤吸入濃

度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミンC、メチレンブルー又は輸血で対処すること。

(5) 吸気中 NO_2 濃度は、可能な限り定常状態において 0.5 ppm 未満を維持すること。濃度が 0.5 ppm を超えた場合は、一酸化窒素ガス管理システムを点検し、原因を精査すること。可能であれば本剤又は FiO_2 を減量すること。

(6) 本剤治療の不慮の中断を避け、適時に交換できるように本剤の容器残圧を表示し、予備の薬剤を用意しておくこと。吸引、患者の搬送及び救急蘇生法などの用手換気でも本剤を使用できるようにしておくこと。

(7) NO_2 の吸入を防ぐため、使用開始時には必ず圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システム等の中の空気を本剤で置換すること。圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システムの使用にあたっては、それぞれの取扱説明書や添付文書を参照すること。

(8) 停電や一酸化窒素ガス管理システムの故障に備え、補助発電機による電力供給や予備の医療機器が利用できるようにしておくこと。

9. その他の注意

＊(1) 生後 4 週から 18 歳までの特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症、先天性心疾患の患者を対象とした海外臨床試験において、左心不全の既往のある患者では、肺水腫等を伴う心不全が発症するおそれがあると報告されている[5]。

(2) ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告されている[6,7,8]。ヒト成人を対象とした試験では一貫したデータが得られておらず[9,10]、新生児遷延性肺高血圧症におけるプラセボ対照二重盲検比較試験では、出血性合併症が増加することはなかった[2,3]。

(3) 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000 ppm で有意な復帰変異体数の増加がみられ[11]、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では 1,650 ppm 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した[12]。また、マウスリンフォーマ TK 試験では、4.23 mM（2,062 ppm）以上で濃度依存性のある突然変異頻度の増加がみられた[13]。

【薬物動態】

吸入された NO は肺血管から血中に移行すると、速やかにヘモグロビンと結合しニトロシルヘモグロビンを形成し、酸化により硝酸塩及び亜硝酸塩に代謝不活化される[14]。吸入量の 73±5%が硝酸塩として尿中に排泄される[15]。形成されたニトロシルヘモグロビンも酸化により、速やかに MetHb に変換される。このように NO の代謝は速やかにおこるため、NO 自体の血中濃度を直接測定するのは困難である。しかし、NO により産生される血中 MetHb 濃度が NO の代替指標となると考えられ、海外および国内の試験では、血中 MetHb 濃度が測定されている。

＜海外薬物動態試験結果＞

新生児遷延性肺高血圧症と診断された新生児患者では本剤の吸入濃度が高いほど血中 MetHb 濃度は増加し、本剤を 80 ppm 吸入した 36 例中 13 例（36%）で血中 MetHb 濃度が 7%を超えた。血中 MetHb 濃度が 7%を超えた患者から得られた血中 MetHb 濃度のピーク到達時間は平均 10.5±9.5 時間であった[3]。

＊＊**＜国内薬物動態試験結果＞**

＊＊新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の国内臨床試験では本剤を 20 ppm から開始したが、血中 MetHb 濃度は全 11 例で 2%を超えることはなかった[1]。心臓手術の周術期における肺高血圧の治療のため 10～20 ppm の用量で実施した国内臨床試験では、血中 MetHb 濃度は全 18 例で 2%を超えることはなかった[4]。

【臨床成績】

＊＊**新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：**

＜国内臨床試験における成績＞

在胎期間 34 週以上で生後 7 日未満の、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者 11 例を対象に、臨床試験（INOT12 試験[1]）を実施した。本剤 20 ppm を 4 時間吸入させ、吸入開始後 4 時間以降に PaO_2＞60 mmHg 又は SpO_2＞92%の条件を満たした場合は本剤吸入濃度を 5 ppm に減量した。また、FiO_2＝0.4～0.6 で PaO_2＞70 mmHg になるまで 5 ppm で維持した。臨床的に安定していることが確認されれば NO 吸入濃度を徐々に減量しながら終了し、終了前には FiO_2 を 0.1 増量してもよいこととした。投与期間は最長 14 日間とした。

その結果、有効性解析対象例となった 10 例において、吸入後 30 分、1 時間及び 24 時間の酸素化指数（OI）の変動（平均値±SD）はそれぞれ-21.3±37.0、-19.7±37.9 及び-27.2±33.0 であり、海外臨床試験と同様酸素化の改善を示した。本試験では NO 吸入開始後、除外基準に抵触していることが明らかになった 1 例が死亡したが、本剤吸入による副作用は認められなかった。

＜海外臨床試験における成績＞

在胎期間 34 週以上で生後 4 日以内の新生児遷延性肺高血圧症患者 186 例（プラセボ吸入群：89 例、本剤吸入群：97 例）を対象に、プラセボ対照無作為割付比較試験（CINRGI 試験[2]）を実施した。本剤を 20 ppm より開始し、4 時間以降 24 時間までに PaO_2≧60 mmHg かつ pH 7.35～7.55 であれば吸入濃度を 5 ppm に減量し、FiO_2 が 0.7 未満となるか、96 時間又は生後 7 日までのいずれか早い時期まで吸入を継続した。ただし、吸入中止後に PaO_2≧60 mmHg を維持するために FiO_2＞0.8 にする必要がある場合には、NO 吸入を再開した。最初の吸入開始後 24 時間以内に再開する場合は 20 ppm で、24 時間以降の場合は 5 ppm で再開した。NO 吸入を再開しても効果がみられない場合や（FiO_2＝1.0 で PaO_2＜60 mmHg）、血中 MetHb＞4%又は吸気中 NO_2 濃度＞5 ppm の場合は NO 吸入を中止した。

その結果、ECMO 適用例は、プラセボ吸入群（57.3%）に比較して本剤吸入群（30.9%）で有意に少なかった（P=0.001）。

ECMO 適用率

	プラセボ吸入群	本剤吸入群	P 値
ECMO 適用	51/89 例 (57.3%)	30/97 例 (30.9%)	0.001 (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)
ECMO 非適用	38/89 例 (42.7%)	67/97 例 (69.1%)	

さらに、本剤吸入群ではプラセボ吸入群に比べ、OI、PaO_2、肺胞気・動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、動脈血・肺胞気酸素分圧比（a/A）を指標とした酸素化の有意な改善がみられた（いずれも分散分析で P≦0.001）。

＊＊**心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：**

＊＊**＜国内臨床試験における成績＞**

＊＊心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者（0～10 歳、12 例）及び成人患者（19～57 歳、6 例）を対象に臨床試験（IK-3001-CVS-301 試験[4]）を実施した。小児患者は、グレン手術、フォンタン手術又はその他の先天性心疾患手術を受ける患者、成人患者は左心補助人工心臓（LVAD）装着手術を受ける患者を対象とした。本剤の開始用量は小児では 10 ppm、成人では 20 ppm とした。医師の判断により、小児は 20 ppm、成人では 40 ppm までの増量を可能とした。臨床的に離脱が可能になるまで投与を継続した。なお、本剤の投与期間は 1.18～55.18 時間であった。成人患者における平均肺動脈圧（mPAP）のベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は-6.0±6.686 mmHg であった。小児患者における補正中心静脈圧（CVP）のベースラインから最

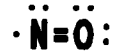
終評価時点（24時間以内）までの変化量は-3.1 ±2.15 mmHgであった。PaO_2/FiO_2比のベースラインから最終評価時点（24時間以内）までの変化量は、成人患者では-7.53±95.856、小児患者では35.49±99.215であった。

【薬効薬理】

肺血管拡張作用

NOは吸入投与によりラット（5～40 ppm）[16]、ヒツジ（8～512 ppm）[17]、イヌ（17～47 ppm）[18]及びブタ（5～40 ppm）[19]を用いた*in vivo*低酸素性肺血管収縮モデル、ヒツジを用いたU-46619誘発肺血管収縮モデル（5～80 ppm）[20]並びにラットモノクロタリン誘発肺高血圧症モデル（20～100 ppm）[21]において、いずれも最低濃度から迅速かつ濃度依存的な肺血管拡張作用を示した。また、ヒツジ新生児遷延性肺高血圧症モデル（6～100 ppm）[22]においてもNO吸入は最低濃度より濃度依存的な血管拡張作用を示し、細菌及びLPS注入によるブタ敗血症／エンドトキシンショックモデルに対しても二相性の肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[23,24]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　一酸化窒素（Nitric Oxide）
化学名：　Nitric Oxide
分子式：　NO
分子量：　30.01
構造式：　 
性　状：　一酸化窒素は室温において無色のガスであり、水素と共に熱したときのみ燃焼する。
沸　点：　一酸化窒素の沸点は気圧 101.3 kPa において-151.7℃（-241.1 °F、121.5 K）である。
臨界温度：　一酸化窒素の臨界温度は-92.9℃（-135.2 °F、180.3 K）である。
臨界圧：　一酸化窒素の臨界圧は6,550 kPa（65.5 bar、949.4 psia、64.6 atm）である。
比体積：　一酸化窒素の比体積は温度 21.1℃、気圧 101.3 kPa において811,600 cm^3/kg（13 ft^3/lb）である。
溶解性：　一酸化窒素1 mLは温度0℃、気圧101.3 kPaで水13.55 mLに溶ける。

【取扱い上の注意】

本剤は、高圧ガスの状態で充てんされているので、高圧ガス保安法に則り下記のことに注意すること。

1. 取扱い時の注意
・容器は転落・転倒、打撃などの衝撃を与えないよう静かに取扱うこと。
・本剤の有効成分であるNOは空気中の酸素と結合し、人体に有害なNO_2に変化するため、本剤の使用及び保管に際しては換気等に十分注意すること。
2. 保管（貯蔵）時の注意
・容器は、「高圧ガス容器置場」であることを明示した所定の場所に、充填容器と空容器に区別し、直立させ、固定して保管すること。
・容器は、直射日光を避け、通風・換気のよいところに貯蔵し、常に40℃以下に保つこと。
・容器置場には作業に必要な用具以外のものは置かないこと。
・容器置場には関係者以外の立ち入りを禁止すること。
・容器は湿気水滴等による腐食を防止する措置を講じること。
・バルブは損傷を防止する措置を講じること。
3. 使用（消費）時の注意
・本剤使用中の医療従事者へのNO及びNO_2曝露について試験が行われ、NO及びNO_2曝露は短時間かつ米国の労働安全衛生局（OSHA）等の基準値より十分に低かったと報告されているが[25]、本剤投与中室内の換気には十分に注意すること。
＊・医療従事者が本剤に曝露すると、胸部不快感、めまい、のどの渇き、呼吸困難、頭痛があらわれることがある。
・本剤を他の医療用ガスの代わりに使用しないこと。
・容器が転落、転倒しないようロープ等で固定して使用すること。
・使用に当たっては、ラベル等により本剤であることを確かめること。
・使用に先立って、ガス漏れ、その他異常のないことを確認すること。
・NOに適した材質の圧力調整器を使用すること。
・バルブの開閉は静かに行い、使用時は全開にすること。
・バルブ、圧力調整器、一酸化窒素ガス管理システム、呼吸器の回路等、本剤と接触する部分に油脂類、または塵埃等の付着がないことを確かめること。
・パッキン類は所定のものを使用すること。
・パッキン等を破損する恐れがあるため、バルブや継ぎ手を工具等で締めないこと。
・容器の授受に際しては、あらかじめ容器を管理する者を定め、その者が立会い、容器の記号番号による管理を行うこと。
・使用後はバルブを閉じ、アウトレットキャップをつけること。
・使用済みの容器は販売業者が回収するため廃棄しないこと。
4. ガス漏洩時の注意
・容器からガス漏れのある場合は直ちにバルブを閉じてガスの使用を中止すること。
・安全弁からのガス噴出の場合は、通風の良い安全な場所に容器を移動すること。
5. 搬送時の注意
・容器は、直射日光を避け40℃以下に保ち、固定して安全に運搬すること。

【承認条件】

＊＊医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
＊＊**[新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善]**
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
＊＊**[心臓手術の周術期における肺高血圧の改善]**
＊＊国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

[88型耐圧金属製密封容器]
アルミニウムボンベ（ボンベ内容積15.7 L）

【主要文献】

1) 社内資料 / 第Ⅲ相オープン試験（INOT12試験）.
2) Clark R H, *et al*. New Eng J Med. 2000; 342(7): 469-74.
3) Davidson D, *et al*. Pediatrics 1998; 101(3): 325-34.
＊＊4) 社内資料 / 国内臨床試験(IK-3001-CVS-301試験)
＊＊5) Barst RJ, *et al*. Pediatr Cardiol. 2010 Jul;31(5):598-606.
6) Huang QW, *et al*. Biol Neonate. 1999; 76(6): 374-82.
7) Hedenstierna G, *et al*. Abstract A657 Anaesthesiology. 1993; 78: 1.
＊8) Högman M, *et al*. Acta Physiol Scand 1994,151,125-129.
9) Radomski MW, *et al*. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87(13): 5193-7.
10) 社内資料 / 臨床薬力学試験（ICR 013402試験）
11) 社内資料 / 復帰突然変異試験（1303/001-1052）

12) 社内資料 / 染色体異常試験（1303/5-1052）
13) 社内資料 / マウスリンフォーマ TK 試験（遺伝子突然変異試験、1303/002-1052）
14) Wennmalm A, *et al*. Br J Pharmacol. 1992; 106(3): 507-8.
15) Westfelt UN, *et al*. Br J Pharmacol. 1995; 114: 1621-4.
16) Kouyoundjian C, *et al*. J Clin Invest. 1994; 94: 578-84.
17) Young JD, *et al*. Br J Anaesth. 1994; 73: 511-6.
18) Romand JA, *et al*. J Appl Physiol. 1994; 76: 1350-5.
19) Jacob TD, *et al*. J Appl Physiol. 1994; 76: 1794-801.
20) Frostell C, *et al*. Circulation. 1991; 83: 2038-47.
21) Katayama Y, *et al*. Respir Physiol. 1994; 97: 301-7.
22) Zayek M, *et al*. J Pediatr. 1993; 122: 743-50.
23) Berger JI, *et al*. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1080-6.
24) Ogura H, *et al*. Surgery. 1994; 116: 313-21.
25) Phillips ML, *et al*. Pediatrics. 1999; 104(5): 1095-100.

【文献請求先】

主要文献は、下記にご請求ください。

エア・ウォーター株式会社
医療カンパニー
〒105-0001
東京都港区虎ノ門三丁目 18 番 19 号
TEL 03-3578-7812
FAX 03-3578-7819

選任外国製造医薬品等製造販売業者
エア・ウォーター株式会社
東京都港区虎ノ門三丁目 18 番 19 号

外国製造医薬品等特例承認取得者
INO Therapeutics
アイノ　セラピューティックス　エルエルシー（米国）

製造（輸入）業者
住友精化株式会社
兵庫県加古郡播磨町宮西 346 番地の 1

（新聞発表用）

1	販　売　名	イグザレルト錠15mg、イグザレルト錠10mg
2	一　般　名	リバーロキサバン
3	申　請　者　名	バイエル薬品株式会社
4	成　分　・　含　量	イグザレルト錠15mg　（1錠中、リバーロキサバン15mg含有） イグザレルト錠10mg　（1錠中、リバーロキサバン10mg含有）
5	用　法　・　用　量	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 通常、成人にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10mg 1日1回に減量する。 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後は15mgを1日1回食後に経口投与する。 （下線部は今回追加）
6	効　能　・　効　果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制 （下線部は今回追加）
7	備　　考	添付文書（案）：別紙として添付 本剤は、選択的な第Xa因子阻害作用を有するオキサゾリジン誘導体の抗凝固剤である。

20〇〇年〇〇月改訂（第〇版）
2015年6月改訂

貯　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品注)

選択的直接作用型第Ｘa因子阻害剤

イグザレルト®錠 10mg
イグザレルト®錠 15mg

（リバーロキサバン錠）

Xarelto® Tablets 10mg / Xarelto® Tablets 15mg

日本標準商品分類番号 873339	
承認番号	10mg 22400AMX00042
	15mg 22400AMX00041
薬価収載	10mg 2012年4月
	15mg 2012年4月
販売開始	10mg 2012年4月
	15mg 2012年4月
効能追加	10mg 20〇〇年〇月
	15mg 20〇〇年〇月
国際誕生	2008年9月

DO

■ 警告

［全効能共通］

本剤の投与により出血が発現し，重篤な出血の場合には，死亡に至るおそれがある．本剤の使用にあたっては，出血の危険性を考慮し，本剤投与の適否を慎重に判断すること．本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず，本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため，本剤投与中は，血液凝固に関する検査値のみならず，出血や貧血等の徴候を十分に観察すること．これらの徴候が認められた場合には，直ちに適切な処置を行うこと．［「禁忌」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「過量投与」の項参照］

［深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制］

(1) 深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg 1日2回投与時においては，特に出血の危険性が高まる可能性を考慮するとともに，患者の出血リスクに十分配慮し，特に，腎障害，高齢又は低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがあること，また，抗血小板剤を併用する患者では出血傾向が増大するおそれがあることから，これらの患者については治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ本剤を投与すること．

(2) 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により，穿刺部位に血腫が生じ，神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある．深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症を発症した患者が，硬膜外カテーテル留置中，もしくは脊椎・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は，本剤の投与を控えること．

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

［全効能共通］

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 出血している患者（頭蓋内出血，消化管出血等の臨床的に重大な出血）［出血を助長するおそれがある．］
(3) 凝固障害を伴う肝疾患の患者［出血の危険性が増大するおそれがある．］
(4) 中等度以上の肝障害（Child-Pugh分類BまたはCに相当）のある患者［出血の危険性が増大するおそれがある．］
(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
(6) HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル，ロピナビル・リトナビル，アタザナビル，インジナビル，サキナビル，ダルナビル，ホスアンプレナビル，ネルフィナビル）を投与中の患者［「相互作用」，「薬物動態」の項参照］
(7) コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(8) アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール，ボリコナゾール，ミコナゾール，ケトコナゾール）の経口又は注射剤を投与中の患者［「相互作用」，「薬物動態」の項参照］
(9) 急性細菌性心内膜炎の患者［血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある．］

［非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制］

腎不全（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）の患者［使用経験がない．］

［深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制］

重度の腎障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者［使用経験がない．］

■ 組成・性状

販売名	イグザレルト錠10mg	イグザレルト錠15mg
成分・含量	1錠中，リバーロキサバン10mg含有	1錠中，リバーロキサバン15mg含有
添加物	結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，ラウリル硫酸ナトリウム，三二酸化鉄，マクロゴール4000，酸化チタン	
色・剤型	淡赤色のフィルムコーティング錠	赤色のフィルムコーティング錠
外形（識別コード）		
直径（mm）	6	6
厚さ（mm）	2.8	2.8
重さ（mg）	87.5	87.5

■ 効能・効果

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
- 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

［深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制］

(1) ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者，もしくは血栓溶解療法又は肺塞栓摘除術が必要な肺血栓塞栓症患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていないので，これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと．

(2) 下大静脈フィルターが留置された患者に対する本剤の安全性及び有効性は検討されていない．

■ 用法・用量

- 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

通常，成人にはリバーロキサバンとして15mgを1日1回食後に経口投与する．なお，腎障害のある患者に対しては，腎機能の程度に応じて10mg 1日1回に減量する．

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

● **深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制**
通常，成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し，その後は15mgを1日1回食後に経口投与する．

用法・用量に関連する使用上の注意
[非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制]
(1) クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には，10mgを1日1回投与する．［「慎重投与」及び「臨床成績」の項参照］
(2) クレアチニンクリアランス15～29mL/minの患者では，本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており，これらの患者における有効性及び安全性は確立していないので，本剤投与の適否を慎重に検討した上で，投与する場合は，10mgを1日1回投与する．［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］
[深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制]
(1) 特に深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間の15mg 1日2回投与中は，出血のリスクに十分注意すること．
(2) 本剤の投与期間については，症例ごとの深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の再発リスク並びに出血リスクを考慮して決定し，漫然と継続投与しないこと．

■ 使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 出血リスクが高い患者
止血障害，凝固障害，先天性又は後天性の出血性疾患，コントロールできない重症の高血圧症，血管性網膜症，活動性悪性腫瘍の患者，活動性の潰瘍性消化管障害の患者，消化管潰瘍発症後日の浅い患者，頭蓋内出血発症後日の浅い患者，脊髄内又は脳内に血管異常のある患者，脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者，気管支拡張症又は肺出血の既往のある患者等［出血の危険性が増大する．］
(2) 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス49mL/min以下）［本剤の血中濃度が上昇することが示唆されており，出血の危険性が増大することがあるので，本剤投与の適否を慎重に検討すること．（「禁忌」，「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）］
(3) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
(4) 低体重の患者［低体重の患者では出血の危険性が増大することがある．］

2. 重要な基本的注意
(1) プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は本剤の抗凝固作用について標準化された指標でなく，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等の凝固能検査は，本剤の抗凝固作用をモニタリングする指標として推奨されない．投与にあたっては，臨床症状を注意深く観察し，出血等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
(2) 本剤と他の抗凝固剤との切り替えにおいては，以下の点に留意すること．
1) 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制において，ワルファリンから本剤に切り替える必要がある場合は，ワルファリンの投与を中止した後，PT-INR等，血液凝固能検査を実施し，治療域の下限以下になったことを確認した後，可及的速やかに本剤の投与を開始すること．
2) 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制において，発症後の初期3週間は，ワルファリンから本剤への切り替えを控えること．初期3週間治療後は，ワルファリンから本剤への切り替え時に抗凝固作用が不十分となる可能性を考慮した上で切り替えの適否を慎重に判断し，切り替える場合は，ワルファリンの投与を中止した後，PT-INR等，血液凝固能検査を実施し，治療域の下限以下になったことを確認した後，可及的速やかに本剤の投与を開始すること．
3) 注射剤の抗凝固剤（ヘパリン等）から本剤に切り替える場合，次回の静脈内又は皮下投与が予定された時間の0～2時間前又は持続静注中止後より，本剤の投与を開始すること．
4) 本剤からワルファリンへの切り替え時において抗凝固作用が不十分になる可能性が示唆されているので，抗凝固作用が維持されるよう注意し，PT-INR等，血液凝固能検査の値が治療域の下限を超えるまでは，ワルファリンと本剤を併用すること．なお，本剤の投与終了後24時間経過するまでは，PT-INRはワルファリンの抗凝固作用を正確に反映しない．
5) 本剤から注射剤の抗凝固剤に切り替える場合，本剤の投与を中止し，次回の本剤投与が予定された時間に抗凝固剤の静脈内投与又は皮下投与を開始すること．
(3) 本剤の投与中に手術や侵襲的処置を行う場合，臨床的に可能であれば本剤の投与後24時間以上経過した後に行うことが望ましい．手術や侵襲的処置の開始を遅らせることができない場合は，緊急性と出血リスクを評価すること．本剤の投与は，手術や侵襲的処置後，患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから，可及的速やかに再開すること．
(4) 出血等の副作用が生じることがあるので，必要に応じて血算（ヘモグロビン値），便潜血等の検査を実施し，急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血の徴候が認められた場合には，適切な処置を行うこと．
(5) 患者には，鼻出血，皮下出血，歯肉出血，血尿，喀血，吐血及び血便等，異常な出血の徴候が認められた場合には，医師に連絡するよう指導すること．
(6) アスピリン，クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板剤，非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用により，出血の危険性が増大するおそれがあるので，注意すること．これらの薬剤と本剤の併用については，治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること．抗血小板剤2剤との併用時には，出血リスクが特に増大するおそれがあるため，本剤との併用についてはさらに慎重に検討し，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ，これらの薬剤と併用すること．［「相互作用」の項参照］
(7) 間質性肺疾患があらわれることがあるので，咳嗽，血痰，呼吸困難，発熱等の症状があらわれた場合には，速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること．［「重大な副作用」の項参照］
(8) 潰瘍性消化管障害のおそれのある患者には，潰瘍性消化管障害に対する適切な予防に配慮すること．
(9) 服用を忘れた場合は直ちに本剤を服用し，翌日から毎日1回の服用を行うよう患者に指導すること．服用を忘れた場合でも，一度に2回分を服用せず，次の服用まで12時間以上空けるよう，患者に指導すること．なお，深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の本剤15 mg 1日2回3週間投与時に服用を忘れた場合は，直ちに服用し，同日の1日用量が30mgとなるよう，患者に指導すること．この場合，1度に2回分を服用させてもよい．翌日からは毎日2回の服用を行うよう患者に指導すること．

3. 相互作用
本剤は主としてチトクローム P450 3A4 及び 2J2（CYP3A4

及びCYP2J2）により代謝される．また，本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質である．［「薬物動態」の項参照］

(1)　**併用禁忌**（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル ノービア ロピナビル・リトナビル カレトラ アタザナビル レイアタッツ インジナビル クリキシバン サキナビル インビラーゼ ダルナビル プリジスタ，プリジスタナイーブ ホスアンプレナビル レクシヴァ ネルフィナビル ビラセプト	これら薬剤との併用により，本剤の血中濃度が上昇し，抗凝固作用が増強されることにより，出血の危険性が増大するおそれがある．［「薬物動態」の項参照］	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する．
コビシスタットを含有する製剤 スタリビルド	コビシスタットを含有する製剤との併用により，本剤の血中濃度が上昇し，抗凝固作用が増強されることにより，出血の危険性が増大するおそれがある．	CYP3A4の強力な阻害によりクリアランスが減少する．
以下のアゾール系抗真菌剤（経口又は注射剤） イトラコナゾール イトリゾール ボリコナゾール ブイフェンド ミコナゾール フロリード ケトコナゾール （国内未発売）	これら薬剤との併用により，本剤の血中濃度が上昇し，抗凝固作用が増強されることにより，出血の危険性が増大するおそれがある．［「薬物動態」の項参照］	CYP3A4及びP-糖蛋白の強力な阻害によりクリアランスが減少する．

(2)　**併用注意**（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン製剤，低分子量ヘパリン製剤（エノキサパリンナトリウム等），フォンダパリヌクスナトリウム，ワルファリンカリウム等	これら薬剤との併用により，出血の危険性が増大するおそれがあるので，観察を十分に行い，注意すること．	両剤の抗凝固作用が相加的に増強される．
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル硫酸塩，チクロピジン塩酸塩等	血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により，出血の危険性が増大するおそれがあるので，これらの薬剤と本剤の併用については，治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること．投与中は観察を十分に行い，注意すること．	本剤の抗凝固作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される．
サリチル酸誘導体 アスピリン等		
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 ナプロキセン，ジクロフェナクナトリウム等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ，t-PA製剤（アルテプラーゼ等）	これら薬剤との併用により，出血の危険性が増大するおそれがあるので，観察を十分に行い，注意すること．	本剤の抗凝固作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される．
フルコナゾール ホスフルコナゾール	これら薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある．深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は，治療上やむを得ないと判断された場合を除き，これらの薬剤との併用を避けること．非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制，並びに深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症患者における初期3週間治療後の再発抑制では，本剤10mg 1日1回投与を考慮する，あるいは治療上の有益性と危険性を十分に考慮し，本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用すること．［「薬物動態」の項参照］	フルコナゾールがCYP3A4を阻害することにより本剤のクリアランスが減少するおそれがある．
クラリスロマイシン エリスロマイシン		これらの薬剤がCYP3A4及びP-糖蛋白を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する．
リファンピシン	リファンピシンとの併用により本剤の血中濃度が低下し，抗凝固作用が減弱したとの報告がある．［「薬物動態」の項参照］	リファンピシンがCYP3A4及びP-糖蛋白を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する．
フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	併用により本剤の血中濃度が低下するおそれがある．	これらの薬剤等がCYP3A4を強力に誘導することにより本剤のクリアランスが増加する．

4.　**副作用**

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

国内データ：国内第Ⅲ相試験において，本剤15mg（クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には10mg）が1日1回投与された639例中326例（51.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，鼻出血88例（13.8%），皮下出血50例（7.8%），歯肉出血40例（6.3%），血尿24例（3.8%），結膜出血23例（3.6%），尿中血陽性18例（2.8%），貧血17例（2.7%），創傷出血15例(2.3%)，喀血14例(2.2%)，口腔内出血12例(1.9%)，痔出血11例（1.7%），便潜血陽性9例（1.4%），網膜出血7例（1.1%），メレナ7例（1.1%），便潜血7例（1.1%），出血7例（1.1%）等であった．（承認時）

外国データ：国外第Ⅲ相試験において，本剤20mg（クレアチニンクリアランス30～49mL/minの患者には15mg）が1日1回投与された7,111例中2,096例(29.5%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，鼻出血537例（7.6%），歯肉出血196例（2.8%），血尿195例（2.7%），血腫124例（1.7%），斑状出血117例（1.6%），挫傷94例（1.3%），貧血92例（1.3%），直腸出血89例（1.3%），胃腸出血81例（1.1%），結膜出血77例（1.1%）等であった．（承認時）

深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

国内データ：国内第Ⅲ相試験において，本剤10mg又は15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された深部静脈血栓症（DVT）患者22例中8例（36.4%）及び25例中7例

（28.0%），並びに本剤15mgの1日2回3週間投与後に15mgが1日1回投与された肺塞栓症（PE）患者30例中15例（50.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．合計77例中30例（39.0%）に認められた副作用で主なものは皮下出血8例（10.4%），鼻出血6例（7.8%），血便排泄4例（5.2%）等であった．（効能追加承認時）

外国データ：国外第Ⅲ相試験において，本剤15mgの1日2回3週間投与後に20mgが1日1回投与されたDVT患者1,718例及びPE患者2,412例に副作用（臨床検査値異常を含む）がそれぞれ401例（23.3%）及び776例（32.2%）に認められた．合計4,130例中1,177例（28.5%）に認められた副作用で主なものは，鼻出血240例（5.8%），月経過多101例（2.4%），挫傷81例（2.0%），歯肉出血77例（1.9%），血尿76例（1.8%），喀血75例（1.8%），直腸出血66例（1.6%），血腫60例（1.5%），頭痛56例（1.4%），腟出血44例（1.1%）等であった．（効能追加承認時）

(1) 重大な副作用[注1)]

1) **出血**：頭蓋内出血（0.09%），脳出血（0.08%），出血性卒中(0.07%)，眼出血(0.25%)，網膜出血(0.08%)，直腸出血（1.31%），胃腸出血（0.78%），メレナ（0.54%），上部消化管出血（0.38%），下部消化管出血（0.23%），出血性胃潰瘍（0.14%），関節内出血（0.17%），コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血(0.01%)等の重篤な出血があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血等の異常が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと．

なお，出血に伴う合併症として，ショック，腎不全，呼吸困難，浮腫，頭痛，浮動性めまい，蒼白，脱力感があらわれることがある．また，一部の例では貧血の結果として胸痛又は狭心症様の心虚血症状があらわれている．

2) **肝機能障害・黄疸**：ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇を伴う肝機能障害（0.1～1%未満），黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3) **間質性肺疾患**（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあり，血痰，肺胞出血を伴う場合もあるので，観察を十分に行い，咳嗽，血痰，息切れ，呼吸困難，発熱，肺音の異常等が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施すること．間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) その他の副作用[注1)]

以下のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと．

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明[注2)]
精神神経系		頭痛，浮動性めまい，不眠	失神	
感覚器	結膜出血	耳出血		
消化器	歯肉出血	肛門出血，下痢，悪心，口腔内出血，血便，腹痛，便潜血，上腹部痛，消化不良，便秘，嘔吐，吐血，口内乾燥，胃食道逆流性疾患，胃炎	痔核，アミラーゼ上昇，リパーゼ上昇	
循環器	血腫		頻脈，低血圧	血管偽動脈瘤形成
呼吸器	鼻出血，喀血	呼吸困難		
血液	貧血	INR増加，ヘモグロビン減少，鉄欠乏性貧血，	血小板増加症（血小板数増加等）	
		血小板減少症		
肝臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，血中ビリルビン上昇，Al-P上昇	γ－GTP上昇，直接ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	血尿	尿中血陽性	尿路出血，腎クレアチニン・クリアランス減少，血中クレアチニン上昇，腎機能障害，BUN上昇	
生殖器		性器出血，月経過多[注3)]		
筋・骨格系		四肢痛，関節痛	筋肉内出血	
皮膚	斑状出血	皮下出血，皮下血腫，脱毛，皮膚裂傷	擦過傷	
過敏症		発疹，瘙痒，アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹（全身性瘙痒症等），アレルギー反応，血管浮腫	
その他	挫傷	創傷出血，処置後出血，無力症，末梢性浮腫，食欲減退，疲労，硬膜下血腫	限局性浮腫，倦怠感，創部分泌，発熱	

注1) 頻度は非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験2試験，及びDVT又はPE患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験4試験の成績を合算している．

注2) 主に，非弁膜症性心房細動，DVT又はPE患者以外の患者（下肢整形外科大手術施行後の患者等）を対象とした臨床試験における報告及び自発報告等に基づく副作用であるため頻度不明

注3) DVT又はPE患者を対象とした国外第Ⅲ相試験の55歳未満の女性における頻度は12.4%（100例/804例）であった．

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能などの生理機能が低下しているため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．なお，非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し，重大な出血及び重大ではないが臨床的に問題となる出血の発現率が高かった．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．［動物実験で胎盤通過性（ラット）[1)]，子宮内出血，母動物に毒性があらわれる用量で総奇形発生率の増加（ウサギ）[2)]，死産の増加等の胚・胎児毒性，出生児の生存率低下及び一般状態の悪化（ラット）[3)]が報告されている．］

(2) 授乳中の女性に投与することを避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること．［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている[4)]．］

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない．［使用経験がない．］

8. 過量投与

徴候と症状：本剤を過量投与した場合，出血性合併症が生じるおそれがある．

処　置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない．吸収を抑えるために活性炭投与を考慮すること．出血が認められる場合は，以下の処置を行うこと．

(1) 適宜，次回の投与を延期するか，投与を中止すること．本剤の消失半減期は5～13時間である．［「薬物動態」の項参照］

(2) 症例ごとの出血の重症度及び部位に応じた出血に対す

る処置を講じること.

(3) 機械的圧迫（高度の鼻出血等），出血管理のための外科的止血，補液及び血行動態の管理，血液製剤（合併する貧血又は凝固障害に応じて濃厚赤血球輸血，新鮮凍結血漿輸注を行う）又は血小板輸血等の適切な対症療法の開始を考慮すること.

蛋白結合率が高いので，血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる.

9. 適用上の注意

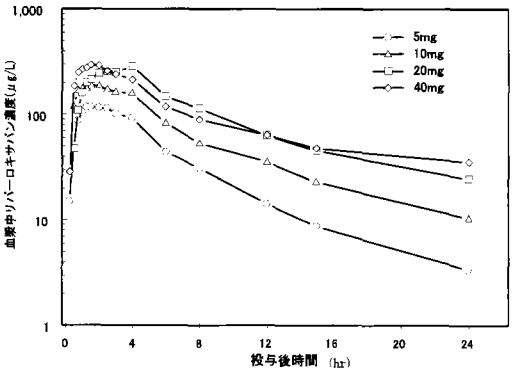
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること.［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている.］

■ 薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人若年健康成人男子32例に本剤5，10，20及び40mgを空腹時に単回経口投与した際，血漿中未変化体濃度は投与後0.5～4時間に最高血漿中濃度（Cmax）に達した．本剤の1回用量の範囲において，投与量に応じた曝露量の増加が認められた.



幾何平均値（n=8）

投与量	AUC (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax ※ (h)	t½ (h)
5mg	815.5 (13.2)	141.3 (14.5)	1.4 (0.5～2.5)	5.7 (19.8)
10mg	1,564 (24.5)	226.9 (18.7)	1.4 (0.5～4.0)	7.1 (35.3)
20mg	2,777 (26.9)	341.7 (29.6)	3.3 (0.5～4.0)	8.9 (50.1)
40mg	3,051 (21.3)	329.4 (26.1)	1.4 (0.5～2.0)	12.6 (40.0)

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何CV（%）），n=8

(2) 反復投与

日本人高齢男女36例に，本剤10，15及び20mgを1日1回7日間食後に反復経口投与した際，初回投与時と比較し薬物動態特性に大きな変動はなく，蓄積性も認められなかった.

投与量	測定日	AUC0-24 (μg·h/L)	Cmax (μg/L)	tmax ※ (h)	t½ (h)
10mg	1日目	1,443(21.0)	232.6(18.7)	3.0(1.0～4.0)	5.7(18.2)
	7日目	1,533(14.9)	246.9(10.6)	3.0(1.5～4.0)	7.7(41.2)
15mg	1日目	2,080(26.7)	347.6(23.0)	4.0(1.0～4.0)	6.3(35.1)
	7日目	2,243(21.1)	330.6(20.8)	3.5(0.5～4.0)	8.7(26.9)
20mg	1日目	2,419(24.6)	391.2(21.2)	2.5(2.0～4.0)	6.1(20.8)
	7日目	2,839(20.9)	398.5(24.8)	3.0(1.5～4.0)	7.7(23.6)

※：中央値（範囲）　幾何平均値（幾何CV（%）），n=12

症候性DVT患者及び症候性PE患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ（推定値）は，以下のとおりであった[5].

用法・用量	AUC0-24,ss ※ (μg·h/L)	Cmax,ss ※ (μg/L)
15mg 1日1回	2977.5 (36.8)	276.9 (19.8)
15mg 1日2回	5955.0 (36.8)	363.0 (26.7)

幾何平均値（幾何CV（%））

※：合計72例の血漿中濃度データに基づく推定値

2. 吸収・分布・代謝・排泄

本剤5mg及び20mgを空腹時に経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは112%及び66%であった．本剤20mg を食後に投与した際のAUCは空腹時投与した際と比較し39%増加した.本剤を静脈内投与した際の分布容積(Vss)は約50L，全身クリアランスは約10L/hであり，投与量の42%が未変化体のまま腎排泄された．健康成人男子4 例に[^{14}C]リバーロキサバン10mgを単回経口投与した際，投与量の約2/3は不活性代謝物として尿中及び糞中に排泄され，残りの約1/3が未変化体のまま腎排泄された（外国人における成績）.

日本人若年健康成人男子11例に，本剤15mgを空腹時及び食後に単回経口投与した際，食後投与時にはtmaxの遅延が認められたが，AUC，Cmaxに影響は認められなかった.

本剤は主にCYP3A4及びCYP2J2による代謝経路により代謝され，主要な代謝物はモルホリノン環の酸化分解体及びアミド結合の加水分解体である．*In vitro*試験において，本剤が輸送蛋白であるP-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であることが示されている.

3. 蛋白結合

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し，ヒト血漿蛋白結合率は約92～95%であった．主にアルブミンに結合する.

4. 腎障害患者における薬物動態（外国人における成績）

軽度（クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～79mL/min），中等度（CLcr:30～49mL/min）及び重度（CLcr:15～29mL/min）の腎障害のある患者各8例に本剤10mgを空腹時単回経口投与した場合，健康被験者と比較しAUCはそれぞれ1.4，1.5及び1.6倍に上昇した．第Xa因子活性阻害率は1.5，1.9及び2.0倍に増加し，プロトロンビン時間（PT（秒））も1.3，2.2及び2.4倍延長した.CLcrが15mL/min未満の患者における検討は実施していない.

5. 肝障害患者における薬物動態（外国人における成績）

軽度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh分類A 8例）では，本剤10mgを投与した際の薬物動態は健康被験者と比較してほぼ同様であり（AUCは1.2倍上昇），薬力学的効果に差は認められなかった．中等度の肝障害のある肝硬変患者（Child-Pugh分類B 8例）では健康被験者と比較してAUCが2.3倍上昇した，なお，非結合型のAUCは2.6倍上昇した．第Xa因子活性阻害率は2.6倍増加し，PT（秒）も2.1倍延長した.Child-Pugh分類Cの患者における検討は実施していない.

6. 薬物相互作用試験

(1) リトナビル（外国人における成績）

健康成人男子12例にリトナビル600mgと本剤10mgを併用投与した際，本剤のAUCは2.5倍，Cmaxは1.6倍上昇し抗凝固作用が増強された.

(2) ケトコナゾール・フルコナゾール（外国人における成績）

健康成人男子20例にケトコナゾール400mgと本剤10mgを併用投与した際，本剤のAUCは2.6倍，Cmaxは1.7倍上昇し抗凝固作用が増強された.

健康成人男子13例にフルコナゾール400mgと本剤20mgを併用投与した際，本剤のAUCは1.4倍，Cmaxは1.3倍上昇した.

(3) クラリスロマイシン・エリスロマイシン（外国人における成績）

健康成人男子15例にクラリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際，本剤のAUCは1.5倍，Cmaxは1.4倍上昇した．
健康成人男子15例にエリスロマイシン500mgと本剤10mgを併用投与した際，本剤のAUC及びCmaxともに1.3倍に上昇した．

(4) リファンピシン（外国人における成績）
健康成人男子18例にリファンピシン（開始用量150mgより600mgまで漸増）と本剤20mgを併用投与した際，本剤のAUCが約50%低下し，それに伴い抗凝固作用も減弱した．

(5) エノキサパリン（外国人における成績）
健康成人男子10例にエノキサパリン4,000IUと本剤10mgを併用投与した際，本剤の薬物動態に影響はなかった．抗第Xa因子活性は相加的に増加したが，PT及びaPTTには影響は認められなかった．

(6) アスピリン（外国人における成績）
健康成人男子13例にアスピリン500mgを投与した翌日にアスピリン100mgと本剤15mgを併用投与した際，本剤の薬物動態及び抗凝固作用に影響は認められなかった．

(7) クロピドグレル（外国人における成績）
健康成人男子11例にクロピドグレル300mgを投与した翌日にクロピドグレル75mgと本剤15mgを併用投与した際，本剤の薬物動態に影響は認められなかった．別の試験において一部の被験者に出血時間の延長が認められたとの報告がある．

(8) ナプロキセン（外国人における成績）
健康成人男子11例にナプロキセン500mg 1日1回反復投与時に本剤15mgを併用投与した際，出血時間の延長は認められなかったが，一部の被験者において抗凝固作用の増強が認められた．

(9) ワルファリン
日本人健康成人男子12例（*VKORC1*遺伝子1639位のAアレルがホモ接合体を有している被験者）にワルファリンを反復投与し，PT-INRが2.0～3.0に到達した後に，本剤15mg 1日1回反復投与に切り替えた際，aPTT，第Xa因子活性阻害及び内在性トロンビン産生能（ETP）への影響は相加的であったが，PT及びPT-INRのピーク値は本剤単独投与時と比較しそれぞれ2.3倍及び2.9倍になった．本剤投与開始後3日目には，ワルファリンの影響は消失した．なお，薬物動態に相互作用は認められなかった．

このほか，ミダゾラム，ジゴキシン及びアトルバスタチンと本剤の併用による薬物相互作用試験を実施したが，薬物動態学的相互作用は認められず，制酸剤（水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤），ラニチジン及びオメプラゾールは，本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった．

（本剤の承認用法・用量は，「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」では15mg 1日1回投与である．なお，腎機能の程度に応じて減量する場合は，10mg 1日1回投与である．「深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制」では，発症後の初期3週間は15mg 1日2回投与，その後は15mg 1日1回投与である．）

■ 臨床成績

1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（J-ROCKET AF試験）[6]

非弁膜症性心房細動患者1,278例（安全性解析対象例数）に対して本剤15mg（CLcr：30～49mL/minの患者には10mg）1日1回（QD）又はワルファリンカリウム（目標PT-INR：70歳未満は2.0～3.0，70歳以上は1.6～2.6）が夕食後に投与された．平均投与期間は本剤群498.9日，ワルファリン群481.1日であった．有効性主要評価項目は本剤群637例中11例，ワルファリン群637例中22例に認められ，年間イベント発現率はそれぞれ1.26及び2.61（/100患者年）であった（ハザード比（HR）：0.49，95%信頼区間（CI）：0.24～1.00，per protocol解析対象集団，治験薬投与下）．

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n（/100患者年）	ワルファリン (N=639) n（/100患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価項目 注1)	11（1.26）	22（2.60）	0.48 (0.23～1.00)
有効性副次的評価項目1 注2)	16（1.83）	24（2.84）	0.65 (0.34～1.22)
有効性副次的評価項目2 注3)	19（2.17）	25（2.96）	0.74 (0.41～1.34)
脳卒中	10（1.14）	21（2.48）	0.46 (0.22～0.98)
虚血性脳卒中	7（0.80）	17（2.01）	0.40 (0.17～0.96)
出血性脳卒中	3（0.34）	4（0.47）	0.73 (0.16～3.25)
非中枢神経系塞栓症	1（0.11）	1（0.12）	0.99 (0.06～15.8)
心筋梗塞	3（0.34）	1（0.12）	2.92 (0.30～28.1)
心血管死	6（0.68）	2（0.24）	2.96 (0.60～14.7)

（安全性解析対象集団，治験薬投与下）
注1）脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント
注2）脳卒中，非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント
注3）脳卒中，非中枢神経系塞栓症，心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性主要評価項目の年間イベント発現率はそれぞれ18.04及び16.42（/100患者年）であり，本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された（HR：1.11，95%CI：0.87～1.42，非劣性の許容限界値：HR 2.0）．

エンドポイント	リバーロキサバン (N=639) n（/100患者年）	ワルファリン (N=639) n（/100患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価項目 注)	138（18.04）	124（16.42）	1.11 (0.87～1.42)
重大な出血	26（3.00）	30（3.59）	0.85 (0.50～1.43)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	119（15.42）	99（12.99）	1.20 (0.92～1.56)

（安全性解析対象集団，治験薬投与下）
注）「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

(2) 国外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（ROCKET AF試験）[7]

非弁膜症性心房細動患者14,236例（安全性解析対象例数）に対して本剤20mg（CLcr：30～49mL/minの患者には15mg）QD又はワルファリンナトリウム（PT-INR：2.0～3.0）が夕食後に投与された．平均投与期間は本剤群572.2日，ワルファリン群579.9日であった．有効性主要評価項目は本剤群6,958例中188例，ワルファリン群7,004例中241例に認められ，年間イベント発現率はそれぞれ1.71及び2.16（/100患者年）であり，本剤のワルファリンに対する非劣性が検証された（HR：0.79，95%CI：0.66～0.96，非劣性の許容限界値：HR 1.46，per protocol解析対象集団，治験薬投与下）．

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7,061) n（/100患者年）	ワルファリン (N=7,082) n（/100患者年）	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性主要評価項目 注1)	189（1.70）	243（2.15）	0.79 (0.65～0.95)
有効性副次的評価項目1 注2)	346（3.11）	410（3.63）	0.86 (0.74～0.99)

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7,061) n (/100患者年)	ワルファリン (N=7,082) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
有効性副次的評価項目2 注3)	433 (3.91)	519 (4.62)	0.85 (0.74～0.96)
脳卒中	184 (1.65)	221 (1.96)	0.85 (0.70～1.03)
虚血性脳卒中	149 (1.34)	161 (1.42)	0.94 (0.75～1.17)
出血性脳卒中	29 (0.26)	50 (0.44)	0.59 (0.37～0.93)
非中枢神経系塞栓症	5 (0.04)	22 (0.19)	0.23 (0.09～0.61)
心筋梗塞	101 (0.91)	126 (1.12)	0.81 (0.63～1.06)
心血管死	170 (1.53)	193 (1.71)	0.89 (0.73～1.10)

(安全性解析対象集団, 治験薬投与下, 1施設分の症例を集計から除外)
注 1) 脳卒中又は非中枢神経系塞栓症の複合エンドポイント
注 2) 脳卒中, 非中枢神経系塞栓症又は心血管死の複合エンドポイント
注 3) 脳卒中, 非中枢神経系塞栓症, 心筋梗塞又は心血管死の複合エンドポイント

安全性に関しては，以下の成績が得られた．

エンドポイント	リバーロキサバン (N=7,111) n (/100患者年)	ワルファリン (N=7,125) n (/100患者年)	ハザード比 (95%信頼区間)
安全性主要評価項目 注)	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96～1.11)
重大な出血	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90～1.20)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96～1.13)

(安全性解析対象集団, 治験薬投与下)
注)「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

(本剤の承認用法・用量は15mg 1日1回投与である．なお，腎機能の程度に応じて減量する場合は，10mg 1日1回投与である．)

2. 深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

(1) 国内第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 (J-EINSTEIN-DVT及び-PE試験) [8,9]

症候性の急性DVT患者59例（安全性解析対象例数）中22例及び25例に対して，初期3週間は本剤10mg又は15mg 1日2回（BID），その後は15mg QDが，急性症候性PE患者37例（安全性解析対象例数）中30例に対して，初期3週間は本剤15mg BID，その後は15mg QDがいずれも食後に投与された．対照薬として最低初期 5 日間未分画ヘパリン（aPTT：正常対照の1.5～2.5倍）静注との併用下でワルファリンカリウム（目標PT-INR：1.5～2.5）が投与された注)．投与期間は医師の判断により3，6又は12ヵ月に決定された．平均投与期間は，急性DVT患者で本剤10mg BID→15mg QD群191.8日，15mg BID→15mg QD群186.8日，対照薬群192.1日であり，急性PE患者で本剤群204.7日，対照薬群213.0日であった．有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された．

注) 抗凝固療法の開始が必要な場合，治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン又はフォンダパリヌクス）の投与は可とした．急性DVT患者では，本剤10mg BID →15mg QD群の23例中13例，本剤15mg BID →15mg QD群の25例中15例及び対照薬群の12例中7例で，急性PE患者では，本剤群の30例中28例，対照薬群7例中6例で非経口抗凝固薬の前投与があった（ITT解析対象集団）．なお，未分画ヘパリンの前投与があった場合，治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降に行い，フォンダパリヌクスの前投与があった場合，治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後 12～24 時間の間に行うとの規定を設けた．

有効性主要評価項目（症候性DVT又はPEの複合エンドポイント）は，急性DVT患者では本剤15mg BID→15mg QD群の25例中1例（4.0%）にPEが認められ，他群には認められなかった．急性PE患者では本剤群30例及び対照薬群7例のいずれにおいても，有効性主要評価項目の発現は認められなかった（ITT解析対象集団）．安全性に関しては，以下の成績が得られた．

エンドポイント	急性DVT患者			急性PE患者	
	リバーロキサバン 10mg BID→15mg QD (N=22) n (%)	リバーロキサバン 15mg BID→15mg QD (N=25) n (%)	対照薬注1) (N=12) n (%)	リバーロキサバン 15mg BID→15mg QD (N=30) n (%)	対照薬注1) (N=7) n (%)
安全性主要評価項目注2)	3 (13.6)	2 (8.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
重大な出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	3 (13.6)	2 (8.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	0 (0.0)

BID：1日2回，QD：1日1回（安全性解析対象集団，治験薬投与下）
注1) 最低初期5日間未分画ヘパリン静注との併用下でワルファリン（目標PT-INR：1.5～2.5）を継続投与
注2)「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

(2) 国外第Ⅲ相無作為化非盲検並行群間比較試験 (EINSTEIN-DVT及び-PE試験) [10,11]

症候性の急性DVT患者3,429例及び急性PE患者4,817例（安全性解析対象例数）に対して，初期3週間は本剤15mg BID，その後は20mg QDが食後に投与，又は最低初期5日間エノキサパリンナトリウム1mg/kg BID皮下注との併用下でビタミンK拮抗薬（目標PT-INR：2.0～3.0）の標準治療が対照薬として投与された注)．投与期間は医師の判断により3，6又は12ヵ月に決定された．平均投与期間は，急性DVT患者で本剤群194.4日，対照薬群188.2日，急性PE患者で本剤群216.9日，対照薬群214.9日であった．有効性評価項目及び出血事象等は盲検下で評価された．

注) 抗凝固療法の開始が必要な場合，治験薬投与開始前48時間以内の非経口抗凝固薬（ヘパリン又はフォンダパリヌクス）の投与は可とした．急性DVT患者では，本剤群の1,731例中1,264例及び対照薬群の1,718例中1,213例で，急性PE患者では，本剤群の2,419例中2,237例，対照薬群2,413例中2,223例で非経口抗凝固薬の前投与があった（ITT解析対象集団）．なお，ヘパリンの前投与があった場合，治験薬投与開始は未分画ヘパリンの投与終了後4時間以降，低分子量ヘパリンの1日2回投与終了後6～12時間の間又は1日1回投与終了後12～24時間の間に行い，フォンダパリヌクスの前投与があった場合，治験薬投与開始はフォンダパリヌクスの投与終了後12～24時間の間に行うとの規定を設けた．

有効性主要評価項目の発現頻度は，急性DVT患者では本剤群2.1%，対照薬群3.0%（HR：0.68，95%CI：0.44～1.04），急性PE患者ではそれぞれ2.1%及び1.8%であり，いずれにおいても本剤の標準治療に対する非劣性が検証された(HR:1.12，95%CI：0.75～1.68，非劣性の許容限界値：DVT及びPEともHR：2.0，ITT解析対象集団)．

エンドポイント	急性DVT患者		急性PE患者	
	リバーロキサバン (N=1,731) n (%)	対照薬注1) (N=1,718) n (%)	リバーロキサバン (N=2,419) n (%)	対照薬注1) (N=2,413) n (%)
有効性主要評価項目 注2)	36 (2.1)	51 (3.0)	50 (2.1)	44 (1.8)
症候性PE	20 (1.2)	18 (1.0)	23 (1.0)	20 (0.8)
PE(死亡) 注3)	4 (0.2)	6 (0.3)	11 (0.5)	7 (0.3)
症候性DVT	14 (0.8)	28 (1.6)	18 (0.7)	17 (0.7)
症候性PE及びDVTの併発	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)

(ITT解析対象集団)

注1) 最低5日間エノキサパリン1mg/kg 1日2回皮下投与との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol，目標PT-INR：2.0～3.0）を継続投与
注2) 症候性DVT又は症候性PEの複合エンドポイント（PEの可能性が否定できない原因不明の死亡を含む）
注3) 致死的PE又はPEの可能性が否定できない原因不明の死亡

急性DVT患者では，安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群8.1%，対照薬群8.1%（HR：0.97，95%CI：0.76～1.22），「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ0.8%及び1.2%であった（HR：0.65，95%CI：0.33～1.28）．急性PE患者では，安全性主要評価項目の発現頻度は本剤群10.3%，対照薬群11.4%（HR：0.90，95%CI：0.76～1.07），「重大な出血」の発現頻度はそれぞれ1.1%及び2.2%であった（HR：0.49，95%CI：0.31～0.79）．

エンドポイント	急性DVT患者		急性PE患者	
	リバーロキサバン (N=1,718) n (%)	対照薬[注1] (N=1,711) n (%)	リバーロキサバン (N=2,412) n (%)	対照薬[注1] (N=2,405) n (%)
安全性主要評価項目[注2]	139 (8.1)	138 (8.1)	249 (10.3)	274 (11.4)
重大な出血	14 (0.8)	20 (1.2)	26 (1.1)	52 (2.2)
重大ではないが臨床的に問題となる出血	129 (7.5)	122 (7.1)	228 (9.5)	235 (9.8)

（安全性解析対象集団，治験薬投与下）

注1) 最低5日間エノキサパリン1mg/kg 1日2回との併用下でビタミンK拮抗薬（ワルファリン又はacenocoumarol，目標PT-INR：2.0～3.0）を継続投与
注2) 「重大な出血」又は「重大ではないが臨床的に問題となる出血」の複合エンドポイント

（本剤の承認用法・用量は，深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間は15mg 1日2回，その後は15mg 1日1回である．）

■ 薬効薬理

1. 作用機序[12)]

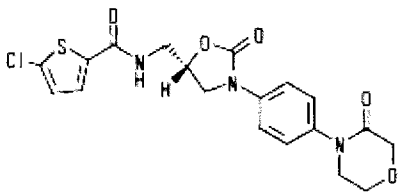
本剤は，選択的かつ直接的第Xa因子阻害剤であり，経口投与で効果を示す．内因系及び外因系血液凝固カスケード中の第Xa因子を本剤が阻害することで，トロンビン産生及び血栓形成が抑制される．本剤はトロンビンを阻害せず，また血小板に対する直接作用を有さない．

2. 抗血栓効果[12-14)]

本剤は，マウス，ラット又はウサギの静脈及び動脈血栓症モデルにおいて，用量依存的に血栓形成を抑制した．また，ウサギ静脈血栓症モデルにおいて，血栓形成後の血栓の増大を抑制した．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：　リバーロキサバン（Rivaroxaban）JAN
　　（rivaroxaban）INN
化学名：　5-Chloro-*N*-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide
分子式：　$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
分子量：　435.88
性状：　本品は白色～微黄色の粉末である．本品は，*N,N*-ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシド又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく，アセトニトリルに溶けにくく，エタノール（99.5）に極めて溶けにくく，水にほとんど溶けない．

■ 包装

錠　剤

10mg	PTP包装	100錠（10錠×10），140錠（14錠×10），500錠（10錠×50）
	バラ包装	500錠
15mg	PTP包装	100錠（10錠×10），140錠（14錠×10），500錠（10錠×50）
	バラ包装	500錠

■ 主要文献

1) Steinke, W.：バイエル薬品社内資料［妊娠ラットにおける胎盤通過性］（2007）
2) Langewische, FW. et al.：バイエル薬品社内資料［ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験］（2004）
3) Langewische, FW. et al.：バイエル薬品社内資料［ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験］（2006）
4) Schwarz, TH. et al.：バイエル薬品社内資料［ラットにおける乳汁中分泌］（2004）
5) Ploeger, B. et al.：バイエル薬品社内資料［日本人急性症候性深部静脈血栓症患者及び急性症候性肺塞栓症患者における曝露量の推定］（2014）
6) Berkowitz, S. et al.：バイエル薬品社内資料［日本人非弁膜症性心房細動患者における国内第Ⅲ相試験］（2011）
7) Nessel, C. et al.：バイエル薬品社内資料［非弁膜症性心房細動患者における国外第Ⅲ相試験］（2010）
8) Lensing, A. et al.：バイエル薬品社内資料［日本人急性症候性深部静脈血栓症患者における国内第Ⅲ相試験］（2014）
9) Lensing, A. et al.：バイエル薬品社内資料［日本人急性症候性肺塞栓症患者における国内第Ⅲ相試験］(2014)
10) Lensing, A. et al.：バイエル薬品社内資料［急性症候性深部静脈血栓症患者における国外第Ⅲ相試験］(2010)
11) Lensing, A. et al.：バイエル薬品社内資料［急性症候性肺塞栓症患者における国外第Ⅲ相試験］（2012）
12) Perzborn, E. et al.：J. Thromb. Haemost. **3**, 514 (2005)
13) Biemond, BJ. et al.：Thromb. Haemost. **97**, 471 (2007)
14) Perzborn, E. et al.：バイエル薬品社内資料［マウスにおける血栓塞栓死予防試験］（2005）

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい．

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001　大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談
フリーダイアル　0120-106-398

製造販売元（輸入）　バイエル薬品株式会社
〒530-0001　大阪市北区梅田二丁目4番9号

別紙様式3

（新聞発表用）

1	販売名	トラクリア小児用分散錠 32 mg
2	一般名	ボセンタン水和物
3	申請者名	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
4	成分・含量	1錠中ボセンタン32 mgを含有 （ボセンタン水和物として33.045 mg）
5	用法・用量	通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2 mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120 mg、1日240 mgとする。
6	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症
7	備考	・「添付文書（案）」は別紙として添付 本剤は、エンドセリンのET_A及びET_Bの両受容体に結合するエンドセリン受容体拮抗薬であり、今回肺動脈性肺高血圧症治療薬の小児用製剤として申請したものである。

2015年　月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87219

エンドセリン受容体拮抗薬

トラクリア®小児用分散錠32mg

Tracleer 32 mg dispersible tablets for pediatric

ボセンタン水和物分散錠

規制区分：劇薬、処方箋医薬品
（注意-医師等の処方箋により使用すること）
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	20xx年x月
販売開始	20xx年x月
国際誕生	2001年11月

【警　告】

本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお、投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
［用法・用量に関連する使用上の注意］の項参照］

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(2)中等度あるいは重度の肝障害のある患者［肝障害を増悪させるおそれがある］
(3)シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(4)グリベンクラミドを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
(5)本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	トラクリア小児用分散錠32mg		
成分・含量	1錠中ボセンタン32mg （ボセンタン水和物として33.045mg）		
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、酒石酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ステアリン酸マグネシウム、香料、プロピレングリコール、バニリン、トコフェロール		
性状	表面に十字の割線、背面に32の刻印を有する白色の素錠		
外形			
識別コード	32		
大きさ（約）	長径：10mm、厚さ：3.4mm、質量：290mg		

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1.特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。
2.小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。
3.本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

【用法・用量】

通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は1回120mg、1日240mgとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.1歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。
2.本剤投与中に、AST（GOT）又はALT（GPT）値が基準値上限の3倍を超えた場合、用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。

AST（GOT）/ALT（GPT）値	投与法と肝機能検査の実施時期
>3及び≦5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、適宜投与を継続又は再開*する。
>5及び≦8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST、ALT値を測定し、それらが治療前値に回復した場合は、投与の再開*を考慮する。
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。

ULN：基準値上限
＊：再投与する場合は、開始用量から始めること。AST、ALT値は3日以内に確認し、2週間後に再度確認後、上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。

3.AST、ALT値の上昇が肝障害の臨床症状、例えば、嘔気、嘔吐、発熱、腹痛、黄疸、嗜眠又は疲労、インフルエンザ様症状（関節痛、筋痛、発熱）などを伴う場合、又はビリルビン値が基準値上限の2倍以上の場合は投与を中止すること。
4.本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく、本剤はボセンタン水和物普通錠と比較してバイオアベイラビリティが低いため、互換使用を行わないこと（本剤64mgのボセンタン水和物普通錠62.5mgに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ0.82及び0.87）［「薬物動態」の項参照］。
5.ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠への切り替えを行う場合、曝露量が変動することがあるため、切り替え後は患者の状態に留意し、十分な観察を行うこと。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)投与開始前のAST（GOT）、ALT（GPT）値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者［肝機能障害を増悪させるおそれがある］
(2)低血圧の患者［血圧を一層低下させるおそれがある］
(3)ワルファリンを投与中の患者［本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので、本剤投与開始時、増量・減量時及び中止時には必ずINR値の確認を行い、ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切なINR値になるまでは2週に1回の検査が望ましい。「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)妊娠可能な女性においては、避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。［「禁忌」、「相互作用」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
(2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。［「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照］

(3)副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

(4)本剤の投与を少なくとも8週間行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。

(5)本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるので、投与開始時及び投与開始後4ヵ月間は毎月、その後は3ヵ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。

(6)本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。

(7)重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合、体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には、利尿剤の投与開始、又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。

3.相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP2C9、CYP3A4）で代謝される。主にCYP2C9、CYP3A4で代謝される薬剤と併用することにより、本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤はCYP2C9、CYP3A4の誘導物質であり、これらの酵素で代謝される薬物との併用により、併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また、*in vitro*試験において本剤はCYP2C19に誘導作用を示しており、この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。

[併用禁忌]（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン、ネオーラル）、タクロリムス（プログラフ）	(1)本剤の血中濃度が急激に上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2)本剤との併用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	(1)シクロスポリンのCYP3A4活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により、本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主にCYP3A4で代謝され、シクロスポリンと同等以上に本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、シクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を低下させる。
グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が2倍に増加した。	本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。 一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

[併用注意]（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	本剤との併用により、ワルファリンの血中濃度が低下することがある。 そのため、ワルファリンを併用する際には、凝血能の変動に十分注意しながら、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、ワルファリンの血中濃度を低下させる。
ケトコナゾール*、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	ケトコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 フルコナゾールのCYP2C9及びCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
HMG-CoA還元酵素阻害薬（シンバスタチン等）	本剤との併用により、シンバスタチンの血中濃度が低下し、シンバスタチンの効果が減弱する。 また、CYP3A4又はCYP2C9により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。 そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	本剤のCYP3A4又はCYP2C9誘導作用により、シンバスタチン及びこれらの酵素により代謝されるスタチン製剤の血中濃度を低下させる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
Ca拮抗薬	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
プロスタグランジン系薬物（ベラプロストナトリウム、エポプロステノールナトリウム）	本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。	両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。
PDE5阻害薬（クエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル）	(1)本剤との併用により、血圧低下を助長するおそれがある。 (2)本剤との併用により、PDE5阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 (3)本剤との併用により、シルデナフィルの血中濃度が低下し、本剤の血中濃度が上昇する。	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)本剤のCYP3A4誘導作用により、この酵素で代謝されるPDE5阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 (3)本剤のCYP3A4誘導作用により、シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また、機序は不明であるが、シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV感染症治療薬（リトナビル等）	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

*経口剤、注射剤は国内未発売

4.副作用

国内の小児肺動脈性肺高血圧症患者（1～13歳）を対象とした臨床試験において、安全性解析対象例6例中1例（16.7%）に副作用が認められた。認められた副作用は、血中リン増加（16.7%）であった（申請時）。

海外の小児肺動脈性肺高血圧症患者（0～11歳）を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例100例中23例（23.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻閉4例（4.0%）、腹痛4例（4.0%）、胸痛3例（3.0%）、潮紅3例（3.0%）、頭痛3例（3.0%）であった（申請時）。

(1)重大な副作用

1)重篤な肝機能障害（1.3%[注1]）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中

止など適切な処置をとること。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

2)汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（頻度不明[注2]）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照]

3)心不全、うっ血性心不全（頻度不明[注2]）
心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）が増悪あるいは発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用（国内及び海外データ）
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量及び投与中止など適切な処置をとること。

	10%以上[注1]	10%未満[注1]	頻度不明[注2]
神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい
心臓障害		動悸	
血管障害		ほてり、潮紅、血圧低下	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害			悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害	肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎、そう痒症、発疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛	
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫、疲労	発熱、浮腫
臨床検査	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GT（GTP）上昇、白血球数減少、ヘモグロビン減少	Al-P上昇、赤血球数減少、好酸球数増加、ヘマトクリット減少	血小板数減少、ビリルビン上昇
代謝及び栄養障害			体液貯留

注1）成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。
注2）自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形性が報告されている]
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]

6.小児等への投与
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない。]

7.過量投与
過量投与は、重度の血圧低下を起こす可能性がある。

8.適用上の注意
(1)薬剤交付時
1)PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]
2)本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTPシートから取り出す際には、裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。
(2)分割後
本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、7日以内に使用すること。
(3)服用時
スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。

9.その他の注意
(1)エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。
(2)海外において、ボセンタン水和物普通錠の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】
1.血漿中濃度
(1)単回投与（外国人成人データ）[1]
健康成人16例に本剤64mg（32mg錠を2錠）又はボセンタン水和物普通錠62.5mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。また、本剤の薬物動態パラメータのボセンタン水和物普通錠に対する幾何平均比は、C_{max}では0.82（90%信頼区間:0.65～1.04）、$AUC_{0-\infty}$では0.87（90%信頼区間：0.78～0.97）であり、生物学的同等性の基準範囲（90%信頼区間：0.8～1.25）から外れていた。

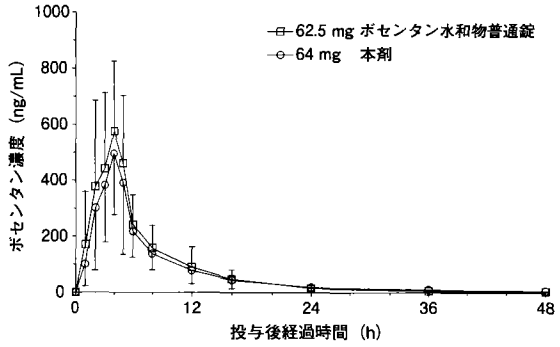


図　健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの血漿中濃度推移（平均±SD, n=16）

表　健康成人に本剤又はボセンタン水和物普通錠を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
64mg（本剤）	16	496 (395, 623)	4.0 (3.0 - 5.0)	3118 (2524, 3852)	9.3 (7.4, 11.5)
62.5mg（普通錠）	16	592 (453, 774)	4.0 (2.0 - 5.0)	3494 (2809, 4345)	8.3 (6.5, 10.4)

数値は幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）

(2)反復投与（日本人小児データ）[2]
小児肺動脈性肺高血圧症患者5例に本剤を1回2mg/kg、1日2回12週間反復経口投与した時の血漿中ボセンタン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

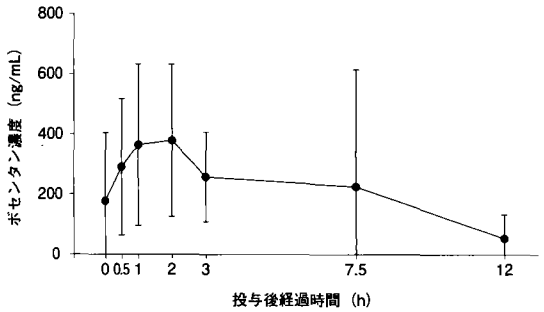


図　小児肺動脈性肺高血圧症患者の血漿中濃度推移（平均±SD, n=5）

表　小児肺動脈性肺高血圧症患者の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	t_{max} (h)
2mg/kg 1日2回	5	493.75 (187.4 - 1301.1)	2299.74 (886.9 - 5963.2)	2.00 (1.0 - 7.5)

数値は幾何平均値（95%信頼区間）、t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）
全血中のボセンタン濃度をヘマトクリット値で補正し、血漿中ボセンタン濃度を算出した。

2.代謝・排泄（外国人データ）[3]
健康成人4例に^{14}C-ボセンタン経口用懸濁液500mgを単回経口投与した時、尿及び糞中の回収率は平均97%で、投与量の90%以上が糞中に排泄され、3%が尿中への排泄であった。

3.蛋白結合率[4]
ボセンタンの平衡透析法による*in vitro*における血漿蛋白との結合率（n=8）は、0.214～21.9μg/mLの濃度範囲で約98%であった。

4.肝機能障害患者における体内動態（外国人データ）[5]
成人肝機能障害患者（Child-Pugh分類でA）8例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして125mg）を単回又は反復経口投与した時の薬物動態を健康成人と比較したが、体内動態に差はみられなかった。なお、忍容性は良好であった。

5.腎機能障害患者における体内動態（外国人データ）[6]
成人重度腎機能障害患者（15＜クレアチニンクリアランス≦30mL/min）8例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして125mg）を単回投与した時の薬物動態を健康成人と比較した。両群ともに投与後約4時間でC_{max}に達した。ボセンタンのC_{max}は、健康成人に比し重度腎機能障害患者で約37%低かったが、$AUC_{0-\infty}$は、類似した数値を示した。なお、忍容性は良好であった。

6.食事の影響（外国人データ）[7]
健康成人16例を対象にクロスオーバー法により、ボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして125mg）を空腹時又は食後に単回経口投与した時、空腹時に比べ食後投与時の$AUC_{0-\infty}$、C_{max}はそれぞれ10%、22%上昇したが、臨床的影響はないと考えられた。

7.薬物相互作用（外国人データ）
(1)シクロスポリン[8]
健康成人にボセンタン500mg含有懸濁液を1日2回7.5日間反復投与し、さらにシクロスポリンを血漿中トラフ濃度が200～250ng/mLで安定するように1日2回7.0日間併用投与した時、ボセンタン単独投与時に比較して、シクロスポリン併用での単回投与後のボセンタンのトラフ濃度は約30倍、定常状態では約3～4倍に上昇した（各n=8）。また、シクロスポリンのAUC_{0-12}はシクロスポリン単独投与時（n=9）と比較してボセンタン併用時（n=8）には平均49%減少した。
(2)グリベンクラミド[9]
健康成人12例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして125mg）を1日2回9.5日間反復投与し、6～10日目の4.5日間についてグリベンクラミドとして2.5mgを1日2回で併用投与した時、グリベンクラミドのC_{max}及びAUC_{0-12}は単独投与時に比較してそれぞれ22%及び40%有意に減少した。また、ボセンタンのC_{max}、AUC_{0-12}は単独投与時に比べ、それぞれ24%及び29%減少した。
(3)ワルファリン[10]
健康成人12例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして500mg）又はプラセボを1日2回10日間投与し、6日目の朝のみ、ワルファリン26mgを単回投与した時、ワルファリン単独投与時に比較して（ボセンタン併用時は）R-ワルファリンとS-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ平均38%及び29%減少した。また、国内臨床試験において、ワルファリン併用14例中1例にINR値の低下が認められ、本剤中止時にINR値の上昇が認められた。
(4)ケトコナゾール[11]
健康成人10例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして62.5mg）を1日2回及びケトコナゾール200mg1日1回を5.5日間併用にて反復投与した時、ボセンタンのAUC_{0-12}及びC_{max}はボセンタン単独投与時に比較して、約2倍に増加した。
(5)シンバスタチン[12]
健康成人9例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして125mg）を1日2回5.5日間とシンバスタチンとして40mgを1日1回6日間併用投与した時、シンバスタチン単独投与時に比較して、シンバスタチンとその代謝物β-ヒドロキシ酸シンバスタチンのAUC_{0-12}をそれぞれ34%及び46%減少させた。シンバスタチンとの併用により、ボセンタンとその代謝物の薬物動態に対する影響は見られなかった。
(6)リファンピシン[13]
健康成人9例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして1回125mg）を1日2回6.5日間及びリファンピシンとして1回600mgを1日1回6日間併用にて反復投与した。併用開始後6日目のボセンタンの平均AUC_{τ}は、単独投与時に比較して58%低下した。
(7)経口避妊薬[14]
健康成人19例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして125mg）を1日2回及び経口避妊薬（1mgノルエチステロン及び35μgエチニルエストラジオール含有）をボセンタン投与後7日目に併用にて単回投与した時、経口避妊薬単独投与時に比較して、ノルエチステロンとエチニルエストラジオールの$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ14%及び31%減少した。
(8)クエン酸シルデナフィル[15]
健康成人19例にボセンタン水和物普通錠（ボセンタンとして1回125mg）を1日2回6日間及びシルデナフィルとして最初の3日間は1回20mgを1日3回、引き続き2日間は1回80mgを1日3回、最終日は1回80mgを計6日間併用投与した。併用開始後6日目のシルデナフィルのAUC_{τ}及びC_{max}はそれぞれ63%及び55%低下し、ボセンタンのAUC_{τ}及びC_{max}は、それぞれ50%及び42%増加した。

【臨床成績】

1.国内における臨床成績[2]
日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回投与した際の有効性、薬物動態及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=6）。主要評価項目とした投与12週時のベースラインからの肺血管抵抗係数の変化量（平均値±標準偏差）は、-4±258.6dyn·sec·m^2/cm^5（中央値：37.5）であり、各症例の結果は下記のとおりであった。副次評価項目とした投与12週時のベースラインからの平均肺動脈圧及び心係数の変化量は、それぞれ、-4.7±10.9mmHg及び-0.40±0.71 L/min/m^2であった。また、投与12週時のWHO機能分類は全例が不変であった。

表　日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者の肺血管抵抗係数

年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyn·sec·m^2/cm^5）	
	投与開始前	投与12週時
1	720	582
3	306	328
5	660	727
6	1200	1578
12	831	884
13	1729	1323

2.海外における臨床成績
(1)本剤を用いた臨床試験[16]、[17]、[18]
1)試験1
外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kg又は4mg/kgを1日2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=36）。最大で約5年間（中央値：約2.3年）投与された。投与終了時のWHO機能分類（n=28）は、39.3%が改善、53.6%が不変、7.1%が悪化であった。
2)試験2
外国人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象に本剤をボセンタンとして1回2mg/kgを1日2回又は3回、24週間投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=64）。投与終了時のWHO機能分類は、1日2回投与群（n=33）で21.2%が改善、75.8%が不変、3.0%が悪化であり、1日3回投与群（n=31）で9.7%が改善、87.1%が不変、3.2%が悪化であった。

(2)ボセンタン水和物普通錠を用いた臨床試験[19]

外国人小児肺高血圧症患者を対象にボセンタン水和物普通錠を患者の体重に併せてボセンタンとして1回31.25mg、62.5mg又は125mgを1日1回又は2回投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を確認する多施設共同、非盲検試験を実施した（n=19）。肺血行動態パラメータを測定した17例における、投与12週時のベースラインからの各肺血行動態パラメータの変化量は以下のとおりであった。

表　肺血行動態パラメータのベースラインからの変化量

	平均変化量	95%信頼区間
肺血管抵抗係数 ($dyn \cdot sec \cdot m^2/cm^5$)	−300	−576, −24
平均肺動脈圧（mmHg）	−8.0	−12.2, −3.7
心係数（$L/min/m^2$）	0.50	−0.20, 1.21

【薬効薬理】

1.血管収縮の阻害[20]

ボセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1刺激による収縮（ET_A受容体媒介性）及び上皮剥離気管のサラフォトキシンS6c刺激による収縮（ET_B受容体媒介性）を阻害し、そのpA_2はそれぞれ7.2及び6.0であった。

2.細胞増殖の阻害[21)、22]

ボセンタンはET-1のET_A及びET_B両受容体を介した細胞増殖を阻害した。自然発症高血圧ラットより採取した動脈血管平滑筋細胞及び気管平滑筋細胞のET-1刺激による細胞増殖を阻害した。

3.血管内皮機能の改善[23)、24]

ボセンタンはラット心臓において、虚血/再灌流時の冠血管におけるアセチルコリン誘発内皮依存性弛緩反応の低下を改善することにより内皮機能を高めた。また、ボセンタンは本モデルにおいて、左心室圧及び冠血流を改善することにより心筋機能を高めた。また別のモデルでは、ボセンタンは一酸化窒素合成酵素阻害剤により誘発した昇圧を抑制した。

4.病態モデルに対する作用

(1)肺動脈高血圧動物モデル[25]

ボセンタンは低酸素曝露により誘発した肺動脈高血圧動物モデルにおいて、全身血圧に影響せず平均肺動脈圧の上昇を抑制した。また、ボセンタンは低酸素の慢性曝露で誘発した右心室心筋重量比の増大並びに小肺動脈内壁の肥厚を抑制した。

(2)食塩高血圧動物モデル[26]

ボセンタンはDOCA食塩高血圧ラットにおいて、左室壁の肥厚を低下させ、心内膜下の間質コラーゲン及び血管周囲のコラーゲン量を低下させた。

(3)肺線維症動物モデル[22]

ボセンタンはブレオマイシンにより誘発した肺線維症動物モデルにおいて、結合組織の体積分率の上昇及び気腔の体積分率の低下を抑制した。

5.作用機序

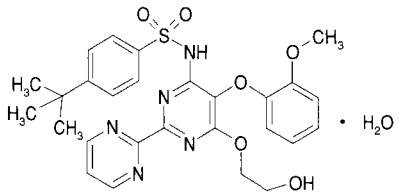
ボセンタンはエンドセリンET_A及びET_Bの両受容体に非選択的に結合するエンドセリン受容体拮抗薬である。両受容体を阻害することにより、ET-1による血管収縮、細胞増殖及び肥大、細胞外マトリックス産生等を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボセンタン水和物　Bosentan Hydrate（JAN）

化学名：4-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl] benzenesulfonamide monohydrate

構造式：



分子式：$C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$

分子量：569.63

性　状：ボセンタン水和物は白色～やや黄色の粉末である。アセトニトリル、ジクロロメタン、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

トラクリア®小児用分散錠 32mg：28錠（14錠×2）PTP

【主要文献】

1) Gutierrez MM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2013；51：529-536.
2) 社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症を対象とした臨床試験
3) Weber C, et al. Drug Metab Disp 1999；27：810-815.
4) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合率の検討
5) Van Giersbergen PLM, et al. J Clin Pharmacol 2003；43：15-22.
6) Dingemanse J, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2002；40：310-316.
7) Dingemanse J, et al. J Clin Pharmacol 2002；42：283-289.
8) Binet I, et al. Kidney International 2000；57：224-231.
9) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2002；71：253-262.
10) Weber C, et al. J Clin Pharmacol 1999；39：847-854.
11) Van Giersbergen PLM, et al. Br J Clin Pharmacol 2002；53：589-595.
12) Dingemanse J, et al. Clin Pharmacokinet 2003；42：293-301.
13) Van Giersbergen PLM, et al. Clin Pharmacol Ther 2007；81：414-419.
14) Van Giersbergen PLM, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2006；44：113-118.
15) Burgess G, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008；64：43-50.
16) Beghetti M, et al. Br J Clin Pharmacol 2009；68：948-955.
17) 社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性高血圧症を対象とした臨床試験（FUTURE 2）
18) 社内資料：ボセンタン分散錠を用いた外国人小児肺動脈性高血圧症を対象とした臨床試験（FUTURE 3）
19) Barst RJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2003；73：372-382.
20) Clozel M, et al. J Pharmacol Exp Ther 1994；270：228-235.
21) 社内資料：ラット血管平滑筋細胞を用いた検討
22) Park SH, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997；156：600-608.
23) Wang QD, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1995；26：S445-S447.
24) Richard V, et al. Circulation 1995；91：771-775.
25) Chen SJ, et al. J Appl Physiol 1995；79：2122-2131.
26) Karam H, et al. Cardiovascular Research 1996；31：287-295.

【文献資料請求先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
学術情報部
〒150-0012
東京都渋谷区広尾1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

【製品情報お問い合わせ先】

アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
DIセンター
TEL：(03)5774-4716
受付時間：9:00～17:30
（土・日・祝日を除く）

製造販売元
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
東京都渋谷区広尾1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

様式 3

（報道発表用）

1	販売名	ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg、 ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg
2	一般名	ラモトリギン
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	ラミクタール錠 25mg：1 錠中ラモトリギン 25mg を含有する。 ラミクタール錠 100mg：1 錠中ラモトリギン 100mg を含有する。 ラミクタール錠小児用 2mg：1 錠中ラモトリギン 2mg を含有する。 ラミクタール錠小児用 5mg：1 錠中ラモトリギン 5mg を含有する。
5	用法・用量	○てんかん患者に用いる場合： 成人：（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg） (1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 100mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200mg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100mg ずつ、1 日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。 (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として 25～50mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。 (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。 (3)-ii) (3)-i)以外の薬剤を併用する場合： 単剤療法の場合に従う。 小児：（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg、ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg） (1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6mg/kg ずつ漸増する。

		維持用量は1日1～10mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。 (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。 (3)-ii) (3)-i)以外の薬剤を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
5	用法・用量	○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合： （ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg） (1) 単剤療法の場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。 (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する場合： 通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割

		して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。 (3)-ii) (3)-i)以外の薬剤を併用する場合： 単剤療法の場合に従う。 （下線部今回追加）
6	効能・効果	ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg： ○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 定型欠神発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg: ○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 定型欠神発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 （下線部今回追加）
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付。 本剤はトリアジン骨格を有する抗てんかん薬であり、定型欠神発作に対する単剤療法に関する効能追加について申請したものである。

(_____：本申請に伴う改訂箇所)

日本標準商品分類番号
871139、871179

抗てんかん剤

ラミクタール®錠小児用 2mg
ラミクタール®錠小児用 5mg

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラミクタール®錠 25mg
ラミクタール®錠 100mg

Lamictal® Tablets
ラモトリギン錠

規制区分：
劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

貯法：室温保存
使用期限：包装に表示

	小児用 2mg	小児用 5mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008 年 12 月			
販売開始	2008 年 12 月			
効能追加	201x 年 xx 月	201x 年 xx 月	2014 年 8 月	2014 年 8 月
国際誕生	1990 年 11 月			

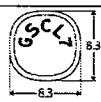
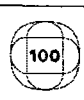
【警告】
本剤の投与により**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害**があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
1.用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、**本剤の「用法・用量」を遵守**すること。
(1)投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始 2 週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。
(2)維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。
2.発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、**直ちに本剤の投与を中止**すること。
発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹　等
3.重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。
4.患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合は直ちに受診するよう指導すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】
1. 組成

販売名	ラミクタール錠小児用 2mg	ラミクタール錠小児用 5mg	ラミクタール錠 25mg	ラミクタール錠 100mg
成分･含量	1 錠中ラモトリギン 2mg	1 錠中ラモトリギン 5mg	1 錠中ラモトリギン 25mg	1 錠中ラモトリギン 100mg
添加物	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

2. 性状
白色の素錠であり、特異なにおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状 (mm) 表	裏	側面	質量 (mg)
ラミクタール錠小児用 2mg	LTG 2				40
ラミクタール錠小児用 5mg	GS CL2				101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				253

【効能・効果】
○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
定型欠神発作
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
Lennox-Gastaut 症候群における全般発作
○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

1.定型欠神発作に用いる場合:

15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

2.双極性障害に用いる場合:

双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

○てんかん患者に用いる場合:

成人（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）:

(1)単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）:

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 100mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200mg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100mg ずつ、1 日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として 25～50mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]:

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

＜参考：てんかん患者に用いる場合（成人）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1)単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2 週目	25mg を隔日投与	50mg/日 (1 日 1 回投与)	25mg/日 (1 日 1 回投与)	
3・4 週目	25mg/日 (1 日 1 回投与)	100mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	50mg/日 (1 日 1 回投与)	
5 週目以降	1～2 週間毎に 25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。	5 週目は 100mg/日 (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与) その後 1～2 週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	200～400mg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大 400mg/日) (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与) (増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100mg/日ずつ)	

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8.」の項参照）

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態 8.」の項参照）

小児（ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg、ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）:

(1)単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）:

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.6mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1～10mg/kg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 0.6mg/kg ずつ、1 日用量は最大 200mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに

加えて**本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)]**を併用する場合**は 1 日 1～5mg/kg とし、**本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)]**を併用していない場合**は 1 日 1～3mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200mg までとする。

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]**：**

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]**を併用する場合：**

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15mg/kg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400mg までとする。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]**を併用する場合：**

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

＜参考：てんかん患者に用いる場合（小児）＞

	併用療法				(1)単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
本剤と併用する薬剤の種類	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用しない場合	(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2 週目	0.15mg/kg/日 (1 日 1 回投与)	0.15mg/kg/日 (1 日 1 回投与)	0.6mg/kg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	0.15mg/kg/日 (1 日 1 回投与)	0.3mg/kg/日 (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与)
3・4 週目	0.3mg/kg/日 (1 日 1 回投与)	0.3mg/kg/日 (1 日 1 回投与)	1.2mg/kg/日 (1 日 2 回に分割して投与)	0.3mg/kg/日 (1 日 1 回投与)	0.6mg/kg/日 (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与)
5 週目以降	1～2 週間毎に最大 0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2 週間毎に最大 0.6mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大 200mg/日) (1 日 2 回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大 200mg/日) (1 日 2 回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大 400mg/日) (1 日 2 回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大 200mg/日) (1 日 2 回に分割して投与)	1～10mg/kg/日 (最大 200mg/日) (1 日 1 回又は 2 回に分割して投与) (増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 0.6mg/kg/日ずつ)

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8.」の項参照）

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態 8.」の項参照）

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg）：

(1)単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25mg を 1 日 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 100mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 200mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100mg ずつ、1 日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25mg を隔日に経口投与、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 50mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 100mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 50mg ずつ、1 日用量は最大 200mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]**：**

(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]**を併用する場合：**

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 日 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 100mg を 1 日 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 200mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。6 週目は 1 日 300mg を 1 日 2 回に分割して経口投与し、7 週目以降は維持用量として 1 日 300～400mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100mg ずつ、1 日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]**を併用する場合：**

単剤療法の場合に従う。

＜参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1)単剤療法の場合
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
		(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
5週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
6週目以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態8.」の項参照）

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム（「薬物動態8.」の項参照）

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせて投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

(2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）

2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム

(3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、**治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。**再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(1)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

(4) 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。［定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。］

(5)**小児てんかん患者**へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

(6)本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。

(7)**経口避妊薬等**の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

(8)**肝機能障害患者**では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］

(2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］

(3) 肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

(4) 腎不全患者［腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。］（「薬物動態」の項参照）

(5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者［重篤ではない発疹の発現頻度が約 3 倍になる。］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から 8 週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

(2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始 8 週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。

(3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。

(5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

(6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

4. 副作用

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 65 例中 20 例（30.8%）に副作用が発現した。その主なものは、発疹 10 例（15.4%）、頭痛 2 例（3.1%）、めまい 2 例（3.1%）、胃腸障害 2 例（3.1%）等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 20 例中 7 例（35.0%）に副作用が発現した。その内訳は、発疹 5 例（25.0%）、肝機能検査値異常 1 例（5.0%）、頭痛 1 例（5.0%）であった（承認時）。

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中 185 例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例

（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。
また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中 65 例（43.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例（12.8%）、めまい 12 例（8.1%）、傾眠 11 例（7.4%）等であった（承認時）。
小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中 107 例（50.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、発疹 11 例（5.2%）等であった。
また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中 36 例（39.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例（15.2%）、傾眠 5 例（5.4%）等であった（承認時）。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例 215 例中 74 例（34.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹 15 例（7.0%）、頭痛 9 例（4.2%）、胃腸障害 8 例（3.7%）、傾眠 8 例（3.7%）等であった。
また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例 92 例中 19 例（20.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害 5 例（5.4%）等であった（承認時）。

(1) **重大な副作用**

1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明[注]）**及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（0.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。

2) **薬剤性過敏症症候群** [1]（頻度不明[注]）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。

3) **再生不良性貧血**（頻度不明[注]）、**汎血球減少**（頻度不明[注]）、**無顆粒球症**（頻度不明[注]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **肝炎、肝機能障害及び黄疸**（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **無菌性髄膜炎**（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う）（頻度不明[注]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注]
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

注）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。

3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

(2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

(3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
［本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約 50%に達したとの報告がある[2]。］

7. 小児等への投与

てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。また、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び 18 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与（用量上限の 10～20 倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

(2) **服用時**：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

10. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

(2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与 1 年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人 6 例にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した時、投与後 1.7～2.5 時間で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は約 31～38 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人 6 例にラモトリギン 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与 6 日目に定常状態に達した。

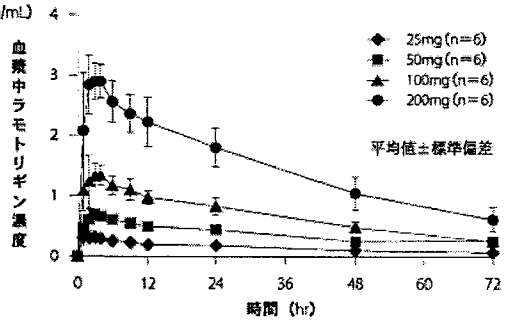


図 1：健康成人にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

表 1：健康成人にラモトリギン 25～200mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	CLt/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2± 4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0± 4.7	33.7± 5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5± 3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4± 5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

(2) てんかん患者[3)~9)]

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤 200mg を投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は 9.6μg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は 2.2μg/mL であった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量（「用法・用量」の項参照）は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表 2：成人患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度[b] (μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[a]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5 (10)	3.25 (1.44～9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60 (99)	2.81 (0.32～7.28)[c]
非併用	非併用	非併用	100～400	25 (25)	4.12 (2.0～13.3)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
b：中央値（最小値～最大値）
c：検出下限未満であった 1 サンプルを除く

表 3：小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度[b] (μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[a]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18 (45)	3.85 (1.07～11.38)
	併用		1～5	48 (101)	2.32 (0.29～5.91)
非併用	非併用	併用			
	併用	併用又は非併用	5～15	30 (54)	3.30 (0.70～9.82)
非併用	非併用	非併用	2～10	12 (12)	6.53 (2.70～13.90)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
b：中央値（最小値～最大値）

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 13 時間であった（外国人のデータ）。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 70 時間であった。

(3) 生物学的利用率（外国人のデータ）

健康成人 8 例にラモトリギン 75mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 97.6%であった。

(4) 食事の影響（外国人のデータ）

健康成人 12 例にラモトリギン 150mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラ

モトリギンの T_{max} は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった。

2. 血漿蛋白結合率

53.1～56.2%（*in vitro*、ヒト血漿、濃度 1～10μg/mL）

3. 代謝・排泄（外国人のデータ）

ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝される。健康成人 6 例に ^{14}C-ラモトリギン 240mg（15μCi）を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体（約 71%）として排泄され、以下未変化体（10%）、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体（5～10%）及びラモトリギン-N2-メチル体（0.14%）の順であった。

4. 代謝酵素 [10), 11)]

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム（臨床血漿中濃度）存在下で ^{14}C-ラモトリギンを添加した際、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が 17～29%低下した。

5. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）[12)]

腎機能障害患者 12 例（クレアチニンクリアランス：平均 13mL/min）及び透析患者 6 例（血清クレアチニン：平均 854μmol/L）にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの $t_{1/2}$ は健康成人のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍に遅延し、AUC は腎機能障害患者で約 1.8 倍に増加した。また血液透析を 4 時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約 20%が透析により除去された。

6. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）[13)]

健康成人 12 例及び肝硬変患者 24 例にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者において C_{max} の低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較して C_{max} 及び T_{max} 以外のパラメータに差がみられ、$AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は腹水なしで約 2 倍、腹水ありで約 4 倍増加し、CL/F は腹水なしで 2/3、腹水ありで 1/3 に減少した。

表 4：肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者（対照群）(n=12)	中等度肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)
Child-Pugh 分類	−	A	B	C
C_{max} (μg/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
T_{max} (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値（範囲）

7. 高齢者における薬物動態（外国人のデータ）

高齢者 12 例（65 歳以上、クレアチニンクリアランス：平均 61mL/min）にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値（標準偏差）は各々2.35（0.40）μg/mL、93.8（21.0）μg・hr/mL、31.2（5.4）時間及び 0.396（0.063）mL/min/kg であった [14)]。これらは、健康成人男性にラモトリギン 150mg を単回経口投与した時の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F の平均値（標準偏差）、各々2.45（0.18）μg/mL、117.30（24.61）μg・hr/mL、31.2（6.4）時間、0.313（0.087）mL/min/kg と顕著な差はなかった。

8. 相互作用

(1) 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

本剤とグルクロン酸抱合が競合する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合を誘導（促進）する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 アタザナビル／リトナビル エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）	アリピプラゾール オランザピン ゾニサミド ガバペンチン シメチジン トピラマート プレガバリン リチウム レベチラセタム

(2)他剤との併用試験（外国人のデータ）

1) バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム 500mg（1 日 2 回）と本剤 50mg、100mg 及び 150mg（1 日 1 回）を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は 2 倍以上であり、CLt/F は 1/2 以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた。

表 5：健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	n	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{ss} (μg·hr/mL)	CLt/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45 ±0.61	2.53 ±0.46	1.83 ±0.98	75.3 ±14.1	66.7 ±10.9	0.17 ±0.03	0.94 ±0.10
100mg		6.78 ±1.13	5.02 ±0.97	1.96 ±1.00	69.6 ±14.3	132.5 ±22.6	0.17 ±0.04	0.88 ±0.09
150mg		9.44 ±1.71	6.48 ±1.52	2.02 ±0.96	69.6 ±14.8	178.2 ±37.1	0.20 ±0.05	1.03 ±0.18

平均値±標準偏差

2) リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン 600mg（1 日 1 回）を 5 日間投与した翌日に本剤 25mg を単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.13L/hr 及び 14.1 時間であった。本剤単独投与（プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与）した時のみかけのクリアランス値及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.6L/hr 及び 23.8 時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、$t_{1/2}$ は有意に短縮した [15)]。

3) ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約 50%低下した [16)]。

4) アタザナビル／リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、本剤（100mg）とアタザナビル（300mg）、リトナビル（100mg）の 3 剤を併用投与した時のラモトリギンの AUC、C_{max} は、本剤（100mg）を単回投与した時と比較してそれぞれ 32%、6%低下した [17)]。

5) リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤（400mg/日）の反復投与はリスペリドン単回投与時（2mg）の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリ

ドン 2mg とラモトリギンの併用投与後、14 例中 12 例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では 20 例中 1 例に傾眠がみられた。

6) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg 含有）
健康成人女性に本剤 300mg と経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は本剤の単独投与時のそれぞれ 48%及び 61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7 日間）では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約 2 倍となった。また、レボノルゲストレルの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ 81%及び 88%であった。一方、エチニルエストラジオールの $AUC_{0\text{-}24}$ は経口避妊薬単独投与時の 93%であったが、C_{max} に違いはみられなかった。

7) オランザピン
健康成人男性に本剤 200mg（1 日 1 回）とオランザピン 15mg（1 日 1 回）を反復投与した時の定常状態（56 日目）におけるラモトリギンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} はラモトリギン単独投与時のそれぞれ 76%及び 80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。

8) ゾニサミド
てんかん患者において、本剤（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を 35 日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった[18]。

9) ガバペンチン
本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた 34 例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった[19]。

10) トピラマート
てんかん患者において、本剤とトピラマート（最高：400mg/日）との併用はラモトリギンの定常状態時の AUC、C_{min}、C_{max} に影響を与えなかった[20]。

11) レベチラセタム
てんかん患者において、本剤とレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった[21),22)]。

12) プレガバリン
本剤（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン 200mg（1 日 3 回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）に影響を与えなかった[23]。

13) シメチジン
健康成人男性にシメチジン 400mg（1 日 2 回）を 5 日間投与した翌日に本剤 25mg を単回経口投与した時と本剤単独投与（プラセボ 5 日間投与の翌日に本剤 25mg を単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった[15]。

14) リチウム
健康成人男性に本剤 100mg（1 日 1 回）と無水グルコン酸リチウム 2g（1 日 2 回）を 6 日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった。

15) アリピプラゾール
本剤 100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール 10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンの C_{max} 及び AUC は約 10%低下した[24]。

(3) *In vitro* 試験
ラモトリギンは有機カチオントランスポーター（OCT2）を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された。

【臨床成績】

1. てんかん患者における単剤療法

＜国際共同第Ⅲ相試験の成績＞

(1) 成人における部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験
部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65 例（日本人 39 例）に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量を 200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期（漸増期終了時から 24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注1)] (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]

注 1）維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期（24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注2)] (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42, 96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97, 99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]

注 2）継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

(2) 小児における定型欠神発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験
定型欠神発作を有する新たに診断された 4 歳から 12 歳のてんかん患者（未治療）20 例（日本人 16 例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して 1.2～10.2mg/kg/日又は 400mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で増減可能とした。
維持療法期終了時（維持療法期における 12 週時）において HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数 20 例中 7 例であり、その割合（95%信頼区間）は、35.0（15.39～59.22）%であった。
維持療法期を終了した後の継続投与期 12 週時において、HV-EEG により定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した 7 例中 6 例であり、その割合（95%信頼区間）は 85.7（42.13～99.64）%であった。
〔本剤の承認された維持用量は 1 日 1～10mg/kg、最大 200mg である（「用法・用量」の項参照）。〕

＜海外臨床試験成績＞

部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与によるカルバマゼピン対照非盲検比較試験[25]
部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）343 例（12～72 歳）を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験を実施した。維持投与期（漸増期終了時から 24 週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	本剤 100mg/日群	本剤 200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率[注1)] (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81, 60.73]	60.4 [50.63, 69.52]	54.7 [45.23, 63.92]

注 1）維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

2. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

＜国内において実施された臨床試験の成績＞

(1) 成人における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）
維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には 150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には 300mg となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度 [26]及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23 (35%)
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18 (27%)
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3 (43%)
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2 (18%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4 (36%)
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1 (6%)

(2) 小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第Ⅲ相試験（単盲検比較試験）
維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 1～5mg/kg/日（バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約 1～3mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5～15mg/kg/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度 [27]及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12 (14%)	26 (30%)	18 (21%)	18 (21%)	9 (10%)	3 (3%)	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3 (4%)	17 (21%)	17 (21%)	22 (27%)	20 (24%)	3 (4%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12 (36%)
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14 (36%)
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12 (71%)
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1 (8%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14 (42%)
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5 (15%)

(3) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率
1) 用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）
承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は 10.4%（18/173 例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では 2.9%（3/102 例）であった。

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数（発現率）
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3（2.9%）
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18（10.4%）

2) 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の発現率
国内で実施された成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547 例中 3 例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335 例中 1 例（0.3%）、小児：212 例中 2 例（0.9%））。

＜海外において実施された臨床試験の成績＞

(1) 成人における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検クロスオーバー比較試験 [28),29)]
維持用量を 400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、維持用量を 300mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）又は 150mg/日（バルプロ酸ナトリウム併用）となるよう設定して実施した結果、本剤群の発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値[注1)]
400mg	88	25%***
150mg[注2)]又は 300mg	41	26%***

注 1)：プラセボとの差、注 2)：バルプロ酸ナトリウム併用の場合
*** : $p<0.001$

(2) 小児における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験 [30)]
維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 250mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 750mg/日）となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

** : $p<0.01$

(3) Lennox-Gastaut 症候群（3～25 歳）における全般発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験 [31)]
維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日（最大 200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日（最大 400mg/日）となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

* : $p<0.05$

(4) 強直間代発作（2～55 歳）に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験 [32)]
維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12 歳には約 3mg/kg/日（最大 200mg/日）、12 歳超には 200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12 歳には 12mg/kg/日（最大 400mg/日）、12 歳超には 400mg/日となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高か

った。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

**：p=0.006

(5) 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験 8 試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

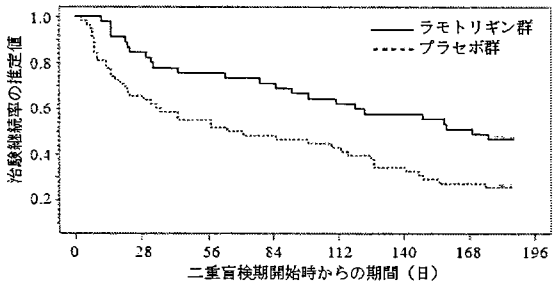
試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量注)で投与した海外臨床試験[32]	成人	0/16 (0%)	0/30 (0%)	0/46 (0%)
	小児	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/12 (0%)
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験[28)~31),33)~35)]	成人	0/27 (0%)	4/605 (0.7%)	4/632 (0.6%)
	小児	3/95 (3.2%)	2/82 (2.4%)	5/177 (2.8%)
合計	成人	0/43 (0%)	4/635 (0.6%)	4/678 (0.6%)
	小児	3/103 (2.9%)	2/86 (2.3%)	5/189 (2.6%)

注）国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

3. 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
＜国内において実施された臨床試験の成績＞

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験[36]

双極Ⅰ型障害患者に対して、第 1 期として非盲検下で本剤 200mg を投与し、第 2 期として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。主要評価項目である第 2 期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study: TWS）は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。



プラセボ群	58	38	32	28	25	20	16	0
ラモトリギン群	45	38	34	32	28	26	23	0

図 2：第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS の Kaplan-Meier 曲線

表 6：第Ⅱ/Ⅲ相試験における TWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58 例	45 例
イベント発現割合	74.1%（43 例）	53.3%（24 例）
TWS 中央値［95%信頼区間］（日）	67.5［32.0, 127.0］	169.0［111.0, n/c］
プラセボ群との比較 a)		p = 0.010

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

(2) 長期投与試験

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法・用量で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S a)		HAM-D17 b)		YMRS c)	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9 ± 1.1	-	9.7 ± 8.0	-	3.0 ± 5.5	-
6 週	84	2.2 ± 0.9	-0.7 ± 1.0	4.3 ± 4.9	-4.7 ± 7.2	2.6 ± 4.4	-0.3 ± 5.9
16 週	78	2.1 ± 0.9	-0.7 ± 1.2	5.2 ± 6.0	-3.8 ± 7.5	1.7 ± 3.0	-1.3 ± 6.1
28 週	77	2.1 ± 1.0	-0.7 ± 1.2	4.5 ± 5.1	-4.5 ± 7.7	2.0 ± 5.2	-1.1 ± 5.8
40 週	70	2.1 ± 1.0	-0.6 ± 1.2	4.7 ± 5.5	-3.9 ± 7.7	1.7 ± 4.0	-1.1 ± 6.7
52 週	68	1.8 ± 0.8	-1.0 ± 1.1	3.9 ± 5.3	-4.4 ± 6.9	0.8 ± 1.7	-2.1 ± 6.0
最終評価時 d)	92	2.1 ± 1.2	-0.8 ± 1.2	5.5 ± 7.3	-4.3 ± 7.2	1.9 ± 5.6	-1.1 ± 7.1

平均値 ± 標準偏差

a) 対象疾患の重症度

b) ハミルトンうつ病評価尺度（17 項目）

c) ヤング躁病評価尺度

d) LOCF（Last Observation Carried Forward）にて欠測値を補完、HAM-D17 及び YMRS については 91 例

【薬効薬理】

1. 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

(1) マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する[37]。

(2) 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び 6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate (DMCM)）によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する[37)~39)]。

(3) ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する[40]。

(4) 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する[41), 42)]。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する[42]。

(5) 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、EL マウス、lethargic マウス）のてんかん様発作を抑制する[43)~45)]。

(6) ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示す ED_{50} 値／抗痙攣作用の ED_{50} 値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す[44]。

2. 作用機序

Na^+チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている[46), 47)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

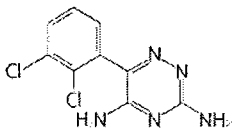
一般名：ラモトリギン（Lamotrigine）

化学名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine

分子式：$C_9H_7Cl_2N_5$

分子量：256.09

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

分配係数（logP）：0.4（pH1.2、1-オクタノール/水系）
8.0（pH6.0、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ラミクタール錠小児用 2mg　：140 錠（14 錠×10）PTP
ラミクタール錠小児用 5mg　：140 錠（14 錠×10）PTP
ラミクタール錠 25mg　：140 錠（14 錠×10）PTP
ラミクタール錠 100mg　：140 錠（14 錠×10）PTP
ラミクタールスターターパック A　：21 錠パック（ラミクタール錠 25mg）
ラミクタールスターターパック B　：84 錠パック（ラミクタール錠 25mg）
ラミクタールスターターパック C　：42 錠パック（ラミクタール錠 25mg）

【主要文献】
1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
2) Newport DJ, et al.: Pediatrics, **122**, e223-231 (2008)
3) Wolf P, et al.: J Epilepsy, **5**, 73-79 (1992)
4) Yuen AW, et al.: Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513 (1992)
5) Binnie CD, et al.: Epilepsia, **27**, 248-254 (1986)
6) Jawad S, et al.: Epilepsy Res, **1**, 194-201 (1987)
7) Anderson GD, et al.: Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156 (1996)
8) Morris RG, et al.: Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551 (1998)
9) Yuen WC, et al.: Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P (1988)
10) Magdalou J, et al.: J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173 (1992)
11) Green MD, et al.: Drug Metab Dispos, **23**, 299 (1995)
12) Fillastre JP, et al.: Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32 (1993)
13) Marcellin P, et al.: Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414 (2001)
14) Posner J, et al.: J Pharm Med, **1**, 121-128 (1991)
15) Ebert U, et al.: Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304 (2000)
16) van der Lee MJ, et al.: Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168 (2006)
17) Burger DM, et al.: Clin Pharmacol Ther, **84**, 698-703 (2008)
18) Levy RH, et al.: Ther Drug Monit, **27**, 193-198 (2005)
19) Weintraub D, et al.: Arch Neurol, **62**, 1432-1436 (2005)
20) Doose DR, et al.: Epilepsia, **44**, 917-922 (2003)
21) Gidal BE, et al.: Epilepsy Res, **64**, 1-11 (2005)
22) Perucca E, et al.: Epilepsy Res, **53**, 47-56 (2003)
23) Brodie MJ, et al.: Epilepsia, **46**, 1407-1413 (2005)
24) Schieber FC, et al.: Hum Psychopharmacol, **24**, 145-152 (2009)
25) Reunanen M, et al.: Epilepsy Res, **23**, 149-155 (1996)
26) 村崎光邦ほか: 臨床精神薬理, **11**, 117-134 (2008)
27) 大田原俊輔ほか: てんかん研究, **25**, 425-440 (2008)
28) Messenheimer J, et al.: Epilepsia, **35**, 113-121 (1994)
29) Schapel GJ, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453 (1993)
30) Duchowny M, et al.: Neurology, **53**, 1724-1731 (1999)
31) Motte J, et al.: N Engl J Med, **337**, 1807-1812 (1997)
32) Biton V, et al.: Neurology, **65**, 1737-1743 (2005)
33) Matsuo F, et al.: Neurology, **43**, 2284-2291 (1993)
34) Schachter SC, et al.: J Epilepsy, **8**, 201-209 (1995)
35) Sander JW, et al.: Epilepsy Res, **6**, 221-226 (1990)
36) 小山司ほか: 臨床精神医学, **40**, 369-383 (2011)
37) Miller AA, et al.: Epilepsia, **27**, 483-489(1986)
38) Cramer CL, et al.: Life Sci, **54**, PL271-275 (1994)
39) Dalby NO, et al.: Epilepsy Res, **28**, 63-72 (1997)
40) Wheatley PL, et al.: Epilepsia, **30**, 34-40 (1989)
41) Otsuki K, et al.: Epilepsy Res, **31**, 101-112 (1998)
42) Stratton SC, et al.: Epilepsy Res, **53**, 95-106 (2003)
43) De Sarro G, et al.: Neuropharmacology, **35**, 153-158 (1996)
44) Smith SE, et al.: Epilepsy Res, **15**, 101-111 (1993)
45) Hosford DA, et al.: Epilepsia, **38**, 408-414 (1997)
46) Xie X, et al.: Pflügers Arch, **430**, 437-446 (1995)
47) Leach MJ, et al.: Epilepsia, **27**, 490-497 (1986)

【資料請求先】
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24 時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
http://glaxosmithkline.co.jp

®登録商標

様式3

（新聞発表用）

1	販　売　名	ザガーロカプセル0.1mg、ザガーロカプセル0.5mg
2	一　般　名	デュタステリド
3	申　請　者　名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成　分　・　含　量	ザガーロカプセル0.1mg（1カプセル中デュタステリド0.1 mg含有） ザガーロカプセル0.5mg（1カプセル中デュタステリド0.5 mg含有）
5	用　法　・　用　量	男性成人には、通常、デュタステリドとして0.1mgを1日1回経口投与する。 なお、必要に応じて0.5mgを1日1回経口投与する。
6	効　能　・　効　果	男性における男性型脱毛症
7	備　　考	本剤は5α還元酵素阻害作用を有する男性型脱毛症治療薬である。 添付文書（案）を別紙として添付。

年　月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87249

規制区分：

5α還元酵素1型/2型阻害薬
男性型脱毛症治療薬

ザガーロ®カプセル0.1mg
ザガーロ®カプセル0.5mg

Zagallo® Capsules
デュタステリドカプセル

貯　法：室温保存
（光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること）
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	年　月
販売開始	年　月
国際誕生	2001年11月

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
（1）　本剤の成分及び他の5α還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者
（2）　女性［「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
（3）　小児等［「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照］
（4）　重度の肝機能障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。］

【組成・性状】
1. 組成

販売名	ザガーロカプセル0.1 mg	ザガーロカプセル0.5 mg
1カプセル中のデュタステリド含量	0.1 mg	0.5 mg
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖モノ・ジグリセリド、ゼラチン、グリセリン、濃グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン	ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖モノ・ジグリセリド、ゼラチン、グリセリン、濃グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン

2. 性状
本剤は淡橙色又は淡紅色不透明の長楕円形の軟カプセル剤であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	外形	質量
ザガーロカプセル0.1 mg	GS TFH	GS TFH 淡橙色 全長：約19.3 mm 厚さ：約6.6 mm	599 mg
ザガーロカプセル0.5 mg	GS MUF	GS MUF 淡紅色 全長：約19.3 mm 厚さ：約6.6 mm	599 mg

【効能・効果】
男性における男性型脱毛症

効能・効果に関連する使用上の注意
（1）　男性における男性型脱毛症のみの適応である。他の脱毛症に対する適応はない。
（2）　20歳未満での安全性及び有効性は確立されていない。

【用法・用量】
男性成人には、通常、デュタステリドとして0.1mgを1日1回経口投与する。なお、必要に応じて0.5mgを1日1回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意
（1）　カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは噛んだり開けたりせずに服用させること。
（2）　投与開始後12週間で改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。
（3）本剤を6ヵ月以上投与しても男性型脱毛症の改善がみられない場合には投薬を中止すること。また、6ヵ月以上投与する場合であっても定期的に効果を確認し、継続投与の必要性について検討すること。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
肝機能障害のある患者［本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約3～5週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。］

2. 重要な基本的注意
（1）　本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。
（2）　本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、前立腺癌等の検査に際しては、以下の点に注意すること。また、PSAの検査を受ける際には本剤の服用について検査を行う医師に知らせるよう、患者を指導すること。
1）　PSA値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前のPSA値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。
2）　本剤投与6ヵ月以降のPSA値を新たなベースラインとし、その後は適宜PSA値を測定してベースラインからの変動を評価すること。
3）　デュタステリドは、前立腺肥大症患者に0.5mg/日投与した場合、前立腺癌の存在下であっても、投与6ヵ月後にPSA値を約50%減少させる。したがって、本剤を6ヵ月以上投与している患者のPSA値を評価する際には、測定値を2倍した値を目安として基準値と比較すること。また、PSA値は、本剤投与中止後6ヵ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。なお、男性型脱毛症患者においても、臨床試験の結果から、本剤投与によりPSA値が減少すると推測される。
4）　本剤投与中におけるPSA値の持続的増加に対しては、前立腺癌の発現や本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。
5）　本剤投与中において、free/total PSA比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSAを使用する場合には、測定値の調整は不要である。

3. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験において、本剤が投与された総症例 557 例（日本人 120 例を含む）中、95 例（17.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 24 例（4.3%）、リビド一減退 22 例（3.9%）、精液量減少 7 例（1.3%）であった。日本人 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 14 例（11.7%）であった。その主なものは、リビド一減退 7 例（5.8%）、勃起不全 6 例（5.0%）、射精障害 2 例（1.7%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 120 例中 20 例（16.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 13 例（10.8%）、リビド一減退 10 例（8.3%）、射精障害 5 例（4.2%）であった（承認時）。

その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明[注1)]
過敏症		発疹	蕁麻疹、アレルギー反応、瘙痒症、限局性浮腫、血管浮腫
精神神経系		頭痛、抑うつ気分	浮動性めまい、味覚異常
生殖系及び乳房障害	性機能不全（リビド一減退、勃起不全、射精障害）[注2)]	乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	精巣痛、精巣腫脹
皮膚			脱毛症（主に体毛脱落）、多毛症
消化器		腹部不快感	腹痛、下痢
その他			肝機能異常、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

注 1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2）投与中止後も持続したとの報告がある。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1） 女性には投与しないこと。［ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。］

（2） 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。

6. 小児等への投与

小児等には投与しないこと。［小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。］

7. 過量投与

徴候・症状 ：健康成人男性にデュタステリドを最大 40mg 1 日 1 回 7 日間投与した臨床試験において、重大な安全性上の問題は認められなかった。また、前立腺肥大症患者にデュタステリド 5mg を 1 日 1 回 6 ヵ月間投与した臨床試験で認められた副作用は、デュタステリド 0.5mg 投与時に認められたものと同様であった。

処置 ：デュタステリドに特有の解毒剤はない。過量投与の場合には、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

9. その他の注意

（1） 海外臨床試験において、18～52 歳の健康成人（デュタステリド群：27 例、プラセボ群：23 例）を対象に、52 週間の投与期間及び 24 週間の投与後追跡期間を通して、デュタステリド 0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与 52 週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ 23、26 及び 18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。デュタステリド群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24 週間の追跡期間後においても 23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、デュタステリド群の 2 例において、投与 52 週目に投与前値から 90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡 24 週目には軽快した。デュタステリドの精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。

（2） アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを 2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（デュタステリドを服用した男性の精液 5mL を介して 100%吸収されると仮定した場合に、体重 50kg の女性が曝露される推定最大曝露量の 186 倍に相当する）の雌胎児 1 例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。

（3） ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約 141 倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。

（4） デュタステリドを投与された前立腺肥大症患者で男性乳癌が報告されている。デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明である。なお、前立腺肥大症患者を対象とした 2～4 年間の海外臨床試験（4325 例）において 3 例の乳癌が報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では 2 例（曝露期間 10 週間、11 ヵ月）、プラセボのみが投与された症例では 1 例報告されている。国内臨床試験での報告はない。

（5） 白人を主体とした 50～75 歳の男性 8231 例（生検により前立腺癌が陰性かつ PSA 値 2.5～10.0ng/mL）を対象とした 4 年間の国際共同試験（日本人 57 例を含む）において、Modified Gleason Score*8～10 の前立腺癌の発現率がプラセボ群（0.5%）に対しデュタステリド群（1.0%）において高かった（相対リスク 2.06［95%信頼区間：1.13-3.75］）との報告がある[1)～3)]。

*組織学的悪性度の指標

【薬物動態】

1. 血中濃度

（1） 単回投与試験

健康成人にデュタステリド 0.5mg を単回経口投与したとき、投与後 1.5 時間に最高血清中薬物濃度（C_{max} 平均値：3288.5pg/mL）に達し、$AUC_{0\text{-}t}$ は 52316.9hr·pg/mL（平均値）であった。（外国人データ：図-1 及び表-1）。

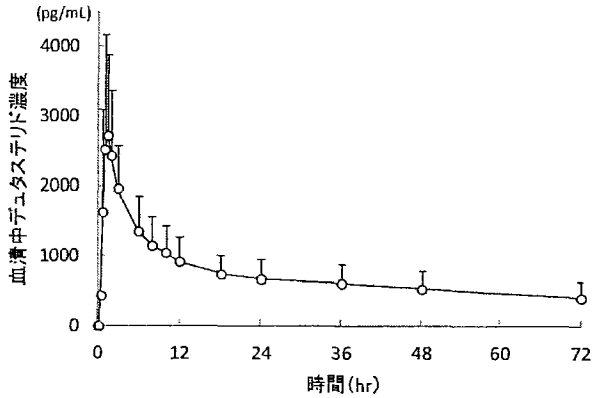


図-1 健康成人にデュタステリド 0.5mg を単回経口投与したときの血清中薬物濃度（外国人データ） （平均値+標準偏差、n=33）

表-1 健康成人にデュタステリド 0.5mg を単回経口投与したときの血清中デュタステリドの薬物動態パラメータ（外国人データ）

C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (hr·pg/mL)	T_{max} (hr)
3288.5±1160.89	52316.9±20525.60	1.500 (0.75-6.00)

平均値±標準偏差 (n=33)、T_{max}：中央値（範囲）

(2) 反復投与試験

男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド 0.05～2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したとき、投与後 24 週の平均血清中薬物濃度は 0.1 及び 0.5mg 投与群でそれぞれ 1.51±0.96 及び 30.69±13.90ng/mL であった。消失は非線形であり、血清中デュタステリド濃度が低い場合、高濃度域と比べて速やかに消失した（図-2）。デュタステリド 0.1 及び 0.5mg を 24 週間反復投与したとき、血清中薬物濃度はそれぞれ最終投与後 12 及び 20 週時で定量下限（0.1ng/mL）未満であった（外国人データ）。

前立腺肥大症患者にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 6 ヵ月間反復経口投与したとき、投与後 6 ヵ月の血清中薬物濃度は 44.82±17.91ng/mL であった。また、定常状態における $t_{1/2}$ は 3.4±1.2 週間であった。

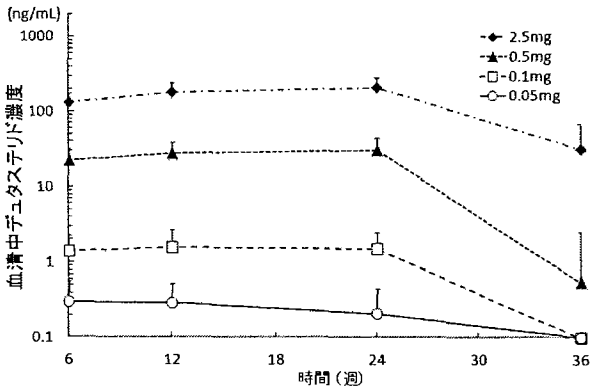


図-2 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド 0.05～2.5mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与後の血清中薬物濃度（外国人データ）

（平均値+標準偏差、n=34～47）

（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1 又は 0.5mg である。

2. 分布

デュタステリドは MRP2 及び OAT1 輸送を阻害しなかった。OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 輸送を阻害し、IC_{50} の最小値はそれぞれ 0.5、0.8 及び 20μM であったが、いずれも臨床血清中濃度（約 0.07μM）より高かった。

3. 代謝

デュタステリドは主に肝代謝によって消失すると考えられる。

(1) デュタステリドは CYP3A4/CYP3A5 によって水酸化されたが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 では代謝されなかった（*in vitro* 試験）。

(2) デュタステリドは CYP1A2、2C9 及び 2D6 活性を阻害しなかったが、CYP2C19 及び 3A4 活性を阻害し、IC50 は 50μM であった（*in vitro* 試験）。

(3) デュタステリドは PXR 活性化による CYP3A4 誘導能を示さなかった（*in vitro* 試験）。

(4) 前立腺肥大症患者にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、主な代謝物として 1,2-二水素化体、4'-水酸化体、6-水酸化体が確認された。

4. 排泄

デュタステリドは主に代謝物として糞中に排泄される。

(1) 健康成人にデュタステリド 1～20mg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間以内の尿中に未変化体は検出されなかった。

（注）本剤の承認用量は1日1回0.1又は0.5mgである。

(2) 健康成人にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 6 ヵ月以上反復経口投与したとき、糞中に約 5%の未変化体が排泄され、関連物質（未変化体＋代謝物）として約 42%が回収された。尿中への未変化体の排泄は 0.1%未満であり、関連物質の排泄も微量であった（外国人のデータ）。

5. 高齢者における薬物動態

24～87 歳の健康成人にデュタステリド 5mg を単回経口投与したとき、50～69 歳及び 70 歳以上の年齢群の $t_{1/2}$ は 49 歳以下の年齢群に比べて延長し、$AUC_{0-\infty}$ は約 20%増加した。なお、この変化は臨床上影響を与えるものではない（外国人のデータ）。

（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1 又は 0.5mg である。

6. 食事の影響

健康成人にデュタステリド 2.5mg を食後単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに若干の変化を認め、$AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与の 2573 から 2197ng·hr/mL に減少した。なお、この変化は臨床上影響を与えるものではない。

（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1 又は 0.5mg である。

7. 薬物相互作用

(1) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

デュタステリドの酸化的代謝は CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールによって阻害された（*in vitro* 試験）。

CYP3A4 阻害薬とデュタステリドの薬物相互作用試験は実施されていないが、前立腺肥大症患者を対象とした臨床試験での母集団薬物動態解析の結果、ベラパミル塩酸塩又はジルチアゼム塩酸塩との併用により、デュタステリドのクリアランスが低下した（外国人のデータ）。

(2) 他の薬剤との併用

デュタステリド 0.5mg あるいは 5mg と、コレスチラミン、ワルファリン、ジゴキシン、タムスロシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩との併用において薬物相互作用は認められなかった（外国人のデータ）。

（注）本剤の承認用量は1日1回0.1又は0.5mgである。

8. その他の薬物速度論的パラメータ

(1) 生物学的利用率

健康成人にデュタステリド 0.5mg を単回経口投与したとき、生物学的利用率は 59%であった（外国人のデータ）。

(2) 精液移行

健康成人にデュタステリド 0.5mg を反復経口投与したとき、精液中／血清中薬物濃度比は平均 11.5%であった（外国人のデータ）。

(3) 蛋白結合率（*in vitro* 試験）

血清蛋白結合率は 99.8%と高く、アルブミン、α1-酸性糖蛋白、コルチコステロイド結合グロブリン及び性ホルモン結合グロブリンに対する結合率は、それぞれ 99.0、96.6、89.2 及び 87.6%であった。蛋白結合は 20～2000ng/mL の範囲で線形であった（限外ろ過法）。

【臨床成績】

20 歳から 50 歳の男性の男性型脱毛症患者を対象とした、国際共同試験及び国内臨床試験を実施した。各臨床試験の成績は以下のと

おりであった。なお、51歳以上の有効性を検討した臨床試験は実施されていない。

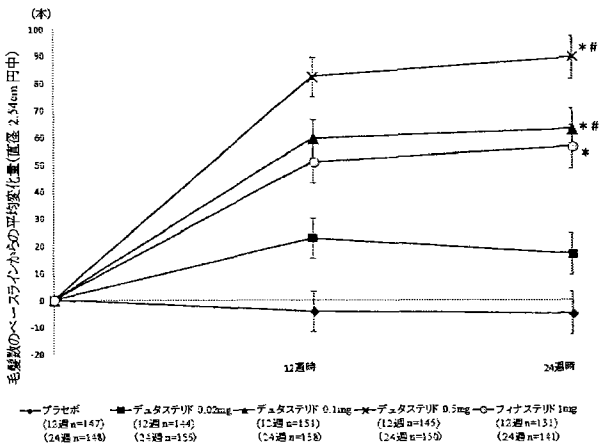
(1) 第II/III相二重盲検比較試験[4]（国際共同試験）
男性の男性型脱毛症患者（Norwood-Hamilton分類[5]のIIIv、IV又はV：図-3）917例（日本人200例を含む）を対象とし、本剤（0.02、0.1及び0.5mg）を24週間投与した際のプラセボ及びフィナステリド1mgに対する有効性及び安全性を検討した。その結果、頭頂部円内（直径2.54cm円中）の毛髪数のベースラインからの変化において、本剤0.1及び0.5mgのプラセボに対する優越性及びフィナステリド1mgに対する非劣性が検証された（表-2）。

図-3 臨床試験の対象となった脱毛タイプ（Norwood- Hamilton分類）

表-2 二重盲検比較試験：男性型脱毛症の男性患者に本剤（0.02、0.1及び0.5mg）を投与したときの頭頂部円内（直径2.54cm円中）の毛髪数

	プラセボ (n=181)	デュタステリド 0.02mg (n=185)	デュタステリド 0.1mg (n=188)	デュタステリド 0.5mg (n=184)	フィナステリド 1mg (n=179)
24週時					
n	148	155	158	150	141
変化量 (SE)	-4.9 (7.89)	17.1 (7.74)	63.0 (7.67)	89.6 (7.87)	56.5 (8.12)
プラセボとの差 (p値)[1]	—	22.0 (p=0.046)	67.9 (p<0.001)	94.4 (p<0.001)	61.4 (p<0.001)
フィナステリドとの差 [99.165%信頼区間][2] (p値)[1]	—	-39.4 [-66.1, -12.7] (p<0.001)	6.5 [-20.1, 33.1] (p=0.56)	33.0 [6.1, 60.0] (p=0.003)	—

変化量、プラセボとの差及びフィナステリドとの差は、線形モデルに基づく調整済み平均値
1）有意水準は両側0.0167
2）24週時における99.165%の片側信頼区間の下限が、非劣性限界値-35より大きい場合非劣性が示せたとした
（注）本剤の承認用量は1日1回0.1又は0.5mgである。



*プラセボとの優越性
#フィナステリド1mgとの非劣性
（注）本剤の承認用量は1日1回0.1又は0.5mgである。

図-4 二重盲検比較試験：本剤（0.02、0.1及び0.5mg）の頭頂部円内（直径2.54cm円中）の毛髪数のベースラインからの変化量の推移

(2) 長期投与試験（国内臨床試験）
男性の男性型脱毛症患者（Norwood-Hamilton分類[5]のIIIv、IV又はV：図-3）120例を対象とし、本剤0.5mgを52週間投与した際の安全性及び有効性を検討した。その結果、52週時の頭頂部円内（直径2.54cm円中）の毛髪数のベースラインからの変化量は、68.1本であり改善が示された。

【薬効薬理】
デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する1型及び2型5α還元酵素を阻害する。ジヒドロテストステロンは男性型脱毛症に関与する主なアンドロゲンである。

(1) 5α還元酵素阻害作用[6]
In vitro において、ヒト1型及び2型5α還元酵素を阻害した。

(2) 血清中のジヒドロテストステロン濃度低下作用
男性の男性型脱毛症患者に本剤0.1及び0.5mgを1日1回24週間反復経口投与したとき、24週時の血清中ジヒドロテストステロン濃度はベースラインからそれぞれ83.6及び90.9%減少した。

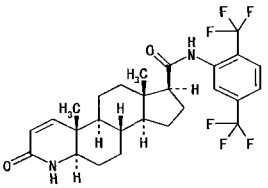
表-3 男性の男性型脱毛症患者に本剤0.1及び0.5 mgを投与したときの血清中ジヒドロテストステロン濃度のベースラインからの変化量

評価時点	プラセボ	デュタステリド 0.1mg	デュタステリド 0.5mg
12週時	-2.6%	-85.8%	-91.2%*
24週時	-6.2%	-83.6%	-90.9%*

調整済み平均値、n=40、*n=39
（注）本剤の承認用量は1日1回0.1又は0.5mgである。

(3) 頭皮中のジヒドロテストステロン濃度低下作用
男性の男性型脱毛症患者に本剤0.1及び0.5mgを1日1回反復経口投与したとき、投与6ヵ月のジヒドロテストステロン濃度はベースラインからそれぞれ血清中で65及び90%減少し、頭皮中で40及び52%減少した（調整済み平均値）。また、本剤投与による頭皮中ジヒドロテストステロン濃度の低下と発毛作用（毛髪数のベースラインからの増加量）との間には関連性がみられた（外国人のデータ）。

【有効成分に関する理化学的知見】
一般名：デュタステリド（Dutasteride）
化学名：*N*-[2,5-Bis（trifluoromethyl）phenyl]-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ene-17β-carboxamide
分子式：$C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$
分子量：528.53
構造式：



性　状：本品は白色～微黄色の粉末である。
融　点：242～250℃
分配係数（logP）：4.9（1-オクタノール/水系）

【取扱い上の注意】
本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと。

【包装】
ザガーロカプセル0.1mg：30カプセル（10カプセル×3）PTP
ザガーロカプセル0.5mg：30カプセル（10カプセル×3）PTP

【主要文献】

1)Andriole GL, et al. : N Engl J Med,362,1192-1202 (2010)
2)Theoret MR, et al. : N Engl J Med,365,97-99 (2011)
3)Akaza H, et al. : Jpn J Clin Oncol,41,417-423 (2011)
4)Gubelin HW, et al. : J Am Acad Dermatol.;70,489-98 (2014)
5)Norwod OT, et al. : South Med J 68,1359-1365 (1975)

6)Tian G, et al. : Biochemistry,34,13453-13459（1995）

【資料請求先】
グラクソ･スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24 時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷４－６－１５
http://glaxosmithkline.co.jp

®：登録商標

（新聞発表用）

1	販売名	エクメット配合錠 LD、エクメット配合錠 HD
2	一般名	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩
3	申請者名	ノバルティスファーマ株式会社
4	成分・含量	エクメット配合錠 LD 1 錠中ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）250mg を含有する。 エクメット配合錠 HD 1 錠中ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）500mg を含有する。
5	用法・用量	通常、成人には 1 回 1 錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/250mg 又は 50mg/500mg）を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。
6	効能・効果	2 型糖尿病 ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
7	備考	「添付文書（案）」を別紙として添付。 本剤は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬であるビルダグリプチンと、ビグアナイド薬であるメトホルミン塩酸塩を有効成分とする配合剤であり、2 型糖尿病に関する効能・効果について申請したものである。

〔2015年X月作成（新様式第1版）〕

貯法：
室温保存
使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

日本標準商品分類番号	873969

選択的DPP-4阻害薬/ビグアナイド系薬配合剤
【2型糖尿病治療薬】

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2007年11月

エクメット®配合錠LD
エクメット®配合錠HD

EquMet® Combination Tablets LD & HD

ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠

NOVARTIS

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照）

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（【禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「5.高齢者への投与」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
   (1) 乳酸アシドーシスの既往
   (2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
   (3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕
   (4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕
   (5) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
   (6) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
4. 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、肝機能障害が悪化するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
5. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
6. 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
7. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

エクメット配合錠LD	成分・含量	1錠中ビルダグリプチン50mg及びメトホルミン塩酸塩（日局）250mgを含有する。
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄
	性状	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	NVR CCC
	大きさ（約）	長径：14.2mm　短径：5.7mm　厚さ：5.0mm 質量：0.340g
エクメット配合錠HD	成分・含量	1錠中ビルダグリプチン50mg及びメトホルミン塩酸塩（日局）500mgを含有する。
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄
	性状	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	NVR LLO
	大きさ（約）	長径：17.1mm　短径：6.8mm　厚さ：6.0mm 質量：0.624g

【効能又は効果】

2型糖尿病

ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

(1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。

(2) 本剤LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50 mg/250 mg）については、原則として、既にビルダグリプチン50mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg1日2回を併用し状態が安定している場合、あるいはビルダグリプチン50mg1日2回又はメトホルミン塩酸塩250mg1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

(3) 本剤HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50 mg/500 mg）については、原則として、既にビルダグリプチン50mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩500mg1日2回を併用し状態が安定している場合、ビルダグリプチン50mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg1日2回の治療により効果不十分な場合、あるいはメトホルミン塩酸塩500mg1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

®登録商標

(4) 本剤投与中において、本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法及び用量】

通常、成人には1回1錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg又は50mg/500mg）を1日2回朝、夕に経口投与する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1) ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決めること。
(2) ビルダグリプチン50mg1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合は、本剤LDから投与を開始すること。

【使用上の注意】

1．慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること）

次に掲げる患者又は状態の患者

(1) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシス及び肝機能障害の悪化を起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
(2) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
(3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」、「4.副作用」の項参照）
(4) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
(5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
(6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕
(7) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
(8) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）
(9) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「3.相互作用」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 本剤の使用にあたっては、患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」、「3.相互作用」、「4.副作用」の項参照）
(2) 本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照）
2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）
3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(3) 本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又はAST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。〔肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性がある。また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがある。〕（「4.副作用」の項参照）
(4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンとの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「3.相互作用」の項参照）
(5) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「3.相互作用」の項参照）
(6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「5.高齢者への投与」の項参照）
1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった。〕
2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。
(7) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「4.副作用」の項参照）
(8) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
(9) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。

(10)本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
(11)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
(12)低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
(13)本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
(14)本剤の有効成分であるビルダグリプチンとGLP-1 受容体作動薬はいずれもGLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3．相互作用

ビルダグリプチンは主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤 等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 SGLT2 阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬等 β-遮断剤 サリチル酸剤 MAO 阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には通常シヨ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
たん白同化ホルモン剤		機序は不明である。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
ピラジナミド		機序は不明である。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用によりメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用によるメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4．副作用

国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された241例中、48例（19.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘7例（2.9%）、アミラーゼ増加6例（2.5%）、下痢5例（2.1%）、悪心4例（1.7%）等であった。　　（承認時までの集計）

以下の副作用は、上記の試験あるいはビルダグリプチン、メトホルミン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。上記の試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

1)**乳酸アシドーシス**（頻度不明）：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。

2)**肝炎、肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：ALT（GPT）又はAST（GOT）、ALP、γ-GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

3)**血管浮腫**（頻度不明）：ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3.相互作用」の項参照）

4)**低血糖**（頻度不明）：低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」の項参照）

5)**横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)**急性膵炎**（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

7)**腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」の項参照）

8)**間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明	1%～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球数減少、血小板数減少、好酸球数増加	-	白血球数増加、貧血
神経系障害	味覚異常、頭重、頭痛、眠気	めまい・ふらつき	振戦
心臓障害	動悸	-	-
血管障害	-	-	高血圧
胃腸障害注1)	腹痛、食欲減退、消化不良、嘔吐、胃腸障害	便秘、アミラーゼ増加、下痢、悪心	胃炎、腹部不快感、腹部膨満、鼓腸、放屁増加、胃食道逆流性疾患、リパーゼ増加
肝胆道系障害	γ-GTP増加	-	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加
腎及び尿路障害	クレアチニン増加、BUN増加	-	-
代謝及び栄養障害	ケトーシス、カリウム増加、ビタミンB_{12}減少注2)	-	乳酸増加、尿酸増加
筋骨格系障害	筋肉痛注1)	-	-
皮膚障害	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹、皮膚剥脱、水疱	-	多汗症
その他	けん怠感注1)、浮腫	空腹	無力症、CRP増加、CK（CPK）-MB増加、CK(CPK)増加、体重増加、悪寒

注1）胃腸症状、けん怠感、筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注2）長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

5．高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

(1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

(2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、

予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。

(3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）でビルダグリプチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）でメトホルミンの催奇形作用が報告されている。[1] また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、ビルダグリプチン及びメトホルミンが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「4.副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

また、外国人健康成人を対象としたビルダグリプチンの反復投与試験において、以下の症状及び検査所見が確認されている。

ビルダグリプチン400mg投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加（基準値上限の2倍以上）、600mg投与で、手足の浮腫、CK（CPK）増加、AST（GOT）増加、CRP増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見はビルダグリプチン投与中止後に回復した。

処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。乳酸アシドーシスが認められた場合は、アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。なお、ビルダグリプチンは血液透析により除去されない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

(1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

(2) マウスを用いたビルダグリプチンの104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日（50mg1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）の199倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。

(3) カニクイザルを用いたビルダグリプチンの13週間経口投与毒性試験において、50mg1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する5mg/kg/日以上の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。

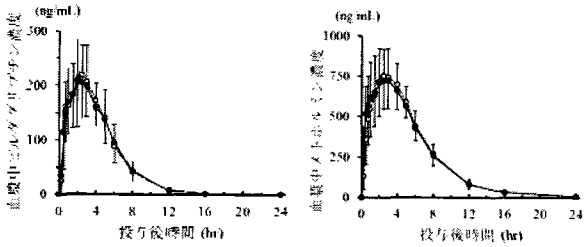
また、カニクイザルを用いたビルダグリプチンの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK（CPK）、ALT（GPT）及びAST（GOT））の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上の用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。なお、同様の毒性所見は他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

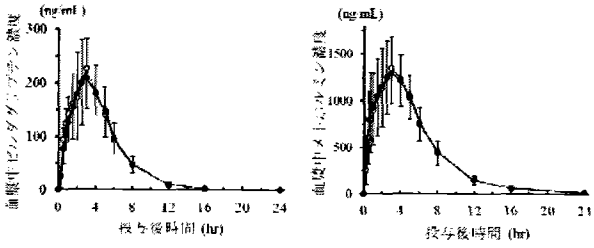
健康成人男子を対象としたビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩 50mg/250mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（49例）、並びにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩 50mg/500mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（48例）のデータを以下に示す。本剤及び単剤併用をクロスオーバー法により空腹時に単回経口投与したとき、ビルダグリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであり、生物学的同等性が認められた。[2,3]

50mg/250mg



●：本剤 50/250 mg、○：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩（50 mg及び 250 mg）の併用、n=49、平均値±標準偏差

50mg/500mg



●：本剤 50/500 mg 投与、○：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩（50 mg及び 500 mg）の併用、n=48、平均値±標準偏差

	ビルダグリプチン		メトホルミン	
	本剤	単剤併用	本剤	単剤併用
50mg/250mg (n=49)				
Cmax (ng/mL)	263 ± 63.9	272 ± 69.9	831 ± 187	831 ± 180
AUClast (ng·h/mL)	1,180 ± 203	1,190 ± 194	5,370 ± 936	5,370 ± 797
Tmax※ (h)	2.50 (0.750～5.00)	2.50 (0.50～5.00)	2.50 (0.500～5.00)	2.50 (1.00～5.00)
T1/2 (h)	1.76 ± 0.269	1.71 ± 0.185	3.58 ± 0.696	3.53 ± 0.612
50mg/500mg (n=48)				
Cmax (ng/mL)	256 ± 68.5	263 ± 68.2	1,450 ± 383	1,470 ± 385
AUClast (ng·h/mL)	1,180 ± 224	1,190 ± 212	9,370 ± 2,020	9,380 ± 1,980
Tmax※ (h)	3.00 (1.00～5.02)	3.00 (1.50～5.00)	3.00 (0.750～5.02)	3.00 (1.00～5.00)
T1/2 (h)	1.89 ± 0.317	1.88 ± 0.207	3.96 ± 0.777	4.09 ± 0.781

平均値 ± 標準偏差、※：中央値（範囲）

2．食事の影響

健康成人男子（24例）にビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg 配合錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、Cmax 及び$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその90%信頼区間は、ビルダグリプチンで1.05［0.95, 1.17］及び1.08［1.02, 1.15］、メトホルミンで0.74［0.68, 0.80］及び0.90［0.83, 0.98］であった。[3]

3．分布

ビルダグリプチンの*in vitro*血漿蛋白結合率は9.3%であった。[4] メトホルミンは血漿蛋白に結合しないとの報告がある。[5]

4．代謝・排泄

(1) ビルダグリプチン

1) 代謝

(1) ビルダグリプチンはCYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3Aを誘導しなかった（*in vitro*）。[6～8]

(2) 健康成人男子（4例）に^{14}C標識したビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体（血漿中全活性の25.7%）及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物（M20.7、55.5%）が存在し、その他グルクロン酸抱合体（9.5%）及びアミド結合の加水分解代謝物（8.1%）が認められた。尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7（56.5%）であり、その他にグルクロン酸抱合体（4.4%）、アミド結合の加水分解代謝物（3.7%）が認められた。グルクロン酸抱合体はビルダグリプチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害活性を示すが、M20.7の阻害活性は極めて弱く、アミド結合加水分解代謝物は阻害活性を示さなかった。[9]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

2) 排泄

(1) 健康成人男子（6例）にビルダグリプチン50mgを単回経口投与した場合、投与後36時間までに未変化体として22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは9.83L/h（164mL/min）であった。ビルダグリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。[10]

(2) 健康成人男子（4例）に^{14}C標識したビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、168時間以内に投与した放射能の85%が尿中に、15%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の23%及び5 %であった。[9]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

(3) ビルダグリプチンは基底膜側の有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、ペプチドトランスポーター等によって輸送されない。また、P糖蛋白の輸送基質であることが示されている（みかけの*K*m値が0.5mM以上）（*in vitro*）。[11～14]

(2) メトホルミン

メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人（3例）にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であった。[15]（外国人のデータ）

ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた検討の結果、メトホルミンは主にhOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。[16]

5．腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害患者（24例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、ビルダグリプチンの$AUC_{0\text{-}t}$は健康被験者に比べて軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者でそれぞれ2.01倍、1.31倍、2.33倍、1.42倍高く、Cmaxはそれぞれ1.66倍、1.08倍、1.56倍、1.24倍高かった。M20.7の$AUC_{0\text{-}24h}$は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者で健康被験者よりそれぞれ1.7倍、2.6倍、6.1倍、6.7倍高く、Cmaxはそれぞれ1.6倍、2.4倍、5.4倍、8.1倍高かった。透析によってビルダグリプチンは投与量の約3%が除去された。M20.7は透析によって血漿中濃度が透析前の50%以下に低下した。[17]

軽度から重度の腎機能障害患者（48例）にビルダグリプチン50mgを1日1回14日間経口投与したとき、ビルダグリプチンの$AUC_{0\text{-}24h}$は健康被験者に比べて軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.40倍、1.71倍、2.00倍高く、Cmaxはそれぞれ1.37倍、1.32倍、1.36倍高かった。M20.7の$AUC_{0\text{-}24h}$は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.66倍、3.20倍、7.30倍高く、Cmaxはそれぞれ1.57倍、2.56倍、5.55倍高かった。グルクロン酸抱合体の$AUC_{0\text{-}24h}$は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.35倍、2.69倍、7.25倍高く、Cmaxはそれぞれ1.13倍、1.60倍、3.00倍高かった。[18]

（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

健康被験者及び腎機能障害患者にビルダグリプチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群（腎機能障害の程度）	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_R (L/h)
健康被験者 n=24	477±114	*1.00 (0.50、2.00)	1,872± 461	3.95± 1.82	12.36± 3.36
軽度 n=6	792±229	*1.50 (1.50、2.00)	3,764± 967	2.83± 0.76	6.06± 2.71
中等度 n=6	514±279	*1.25 (0.50、2.00)	2,451± 1,343	3.89± 1.64	5.98± 4.21
重度 n=6	745±235	*1.00 (0.50、4.00)	4,363± 2,069	3.55± 0.35	1.44± 0.75
血液透析の必要な患者 n=6	591±166	*1.50 (1.50、3.00)	2,656± 532	8.05± 6.26	-

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：CLcrが50 ～ 80mL/min、中等度：CLcrが30 ～ 50mL/min、重度：CLcrが30mL/min未満

6．肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者（16例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるビルダグリプチンのAUC_{0-t}は、それぞれ20%及び8%低下したが、重度の肝機能障害患者では22%上昇した。軽度、中等度の肝機能障害患者のCmaxは健康被験者と比べて約25%低かったが、重度の肝機能障害患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のM20.7のAUC_{0-t}は、健康被験者と比べてそれぞれ27%、49%、92%高く、同様にCmaxはそれぞれ23%、46%、65%高かった。[19]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）
（外国人のデータ）

健康被験者及び肝機能障害患者にビルダグリプチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群（肝機能障害の程度）	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
健康被験者 n=6	675±263	*1.25 (1.00、3.00)	2,567±428	2.01±0.50
軽度 n=6	497±229	*1.25 (1.00、2.00)	2,076±514	4.92±4.86
中等度 n=6	512±166	*1.00 (0.50、3.00)	2,411±740	3.08±1.59
重度 n=4	632±247	*2.04 (1.00、4.00)	3,322±1,472	2.40±0.25

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：Child-Pughスコア5 ～ 6、中等度：Child-Pughスコア7 ～ 9、重度：Child-Pughスコア10 ～ 12

7．高齢者

70歳以上の高齢者（20例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したときのAUC及びCmaxは、非高齢者（18～40歳）に比較してそれぞれ1.32倍及び1.18倍高かった。[20]（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）
（外国人のデータ）

8．薬物相互作用

(1) ビルダグリプチンとその他の薬剤

2型糖尿病患者を対象にメトホルミン塩酸塩、グリブリド、及びピオグリタゾン、また、健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、ワルファリン、ジゴキシンとの薬物間相互作用を検討した結果、ビルダグリプチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。[21~26]
（外国人のデータ）

日本人2型糖尿病患者（24例）を対象にビルダグリプチン50mgを1日2回及びボグリボース0.2mgを1日3回3日間併用投与したとき、投与3日目のビルダグリプチンのCmax及びAUC_{0-12h}は単独投与時と比べそれぞれ34%及び23%低下したが、DPP-4阻害への影響は認められなかった。[27]

(2) メトホルミンとその他の薬剤

シメチジン

以下の報告がある。
健康成人（7例）に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのAUCが約50%増加した。[28]（外国人のデータ）

【臨床成績】

1．二重盲検比較試験

(1) メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者

食事療法、運動療法に加えメトホルミン塩酸塩（250 mg 1日2回又は500 mg 1日2回）の単独投与で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者（139例）を対象に、ビルダグリプチン50 mg又はプラセボを1日2回12週間併用投与し、主要評価項目をHbA1c値の投与前からの変化量として実施した。結果は次表のとおりであり、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用はメトホルミン塩酸塩単独に対し血糖コントロールを有意に改善した。また、メトホルミン塩酸塩のいずれの用量でも、HbA1cは投与前に比べて有意な低下を示した。本試験で低血糖症は認められなかった。[29]

メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者対象試験の結果

投与群	n	HbA1c (NGSP, %)		空腹時血糖(mg/dL)	
		投与前からの変化量※	群間差※	投与前からの変化量※	群間差※
M	70	−0.09 (0.06)	−0.98 (0.09)#	−2.17 (2.84)	−28.42 (4.05)#
V+M	68	−1.07 (0.06)		−30.59 (2.88)	
V+M250	34	−1.06 (0.09)#	-	−31.88 (2.95)#	-
V+M500	34	−1.06 (0.09)#	-	−26.82 (2.95)#	-

M：メトホルミン塩酸塩250mg又は500mg単剤
V+M：V+M250とV+M500の併合
V+M250：ビルダグリプチン50mgとメトホルミン塩酸塩250mg併用
V+M500：ビルダグリプチン50mgとメトホルミン塩酸塩500mg併用
※：共分散分析に基づく調整済み平均（標準誤差）、#：p<0.001

(2) ビルダグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者

食事療法、運動療法に加えビルダグリプチンの単独投与で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者（171例）を対象に、ビルダグリプチ

ン/メトホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠、50mg/500mg配合錠、又はプラセボ（ビルダグリプチン50mg）を1日2回14週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c値の投与前からの変化量として実施した。結果は次表のとおりであり、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠はビルダグリプチン単独に対し血糖コントロールを有意に改善した。また、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠50mg/250mg配合錠及び50mg/500mg配合錠のいずれも、HbA1cは投与前に比べて有意な低下を示した。本試験で低血糖症は認められなかった。[30]

ビルダグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者対象試験の結果

投与群	n	HbA1c (NGSP, %)		空腹時血糖 (mg/dL)	
		投与前からの変化量※	群間差※	投与前からの変化量※	群間差※
V	56	0.14 (0.08)	−0.98(0.10) #	16.54 (4.06)	−29.57 (4.95)#
V/M	115	−0.83(0.06)		−13.02 (2.83)	
V/M250	56	−0.61(0.06) #	-	−8.24 (3.59)	-
V/M500	59	−1.04(0.06) #	-	−17.40 (3.49)	-

V：ビルダグリプチン50mg単剤、V/M：V/M250とV/M500の併合
V/M250：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50m g/250mg配合錠
V/M500：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg配合錠
※：共分散分析に基づく調整済み平均（標準誤差）、#：p<0.001

2．長期投与試験

食事療法、運動療法に加えメトホルミン塩酸塩、チアゾリジン剤、α－グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤（グリニド）単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者（メトホルミン塩酸塩との併用：58例）を対象に、各薬剤に加えビルダグリプチン50mg 1日2回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期併用投与時の安全性を確認することとした。メトホルミン塩酸塩との併用では忍容性は良好で、低血糖症の発現率は1.7%（58例中1例）であった。また、最終評価時のHbA1c（JDS）値の変化量は−0.75%であった。[31]

【薬効薬理】

本剤は、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の配合剤である。

ビルダグリプチン

ビルダグリプチンは、DPP-4を選択的かつ可逆的に阻害し、内因性GLP-1の濃度を高めることで、血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。[32-35]

1．DPP-4阻害作用

ビルダグリプチンはヒト血漿DPP-4を濃度依存的に阻害し、IC_{50}値は2.7nMであった。[36] また、ビルダグリプチンは、ヒトDPP-4（組換え体）に対して高い親和性を示し、Ki値は2～3nMであった。[32,33]

2．血漿GLP-1に対する作用

2型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、血漿GLP-1濃度が上昇した。[37]

3．インスリン抵抗性に対する作用

2型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを1日2回41日間反復経口投与し、インスリンクランプ試験を実施したところ、インスリン抵抗性を表す指標が改善した。[38]（外国人のデータ）

4．血糖降下作用及び耐糖能改善作用

(1) 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを1日1回10週間反復経口投与すると、HbA1cが、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した。[39]

(2) 2型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、食後血糖及び空腹時血糖が低下した。[37]

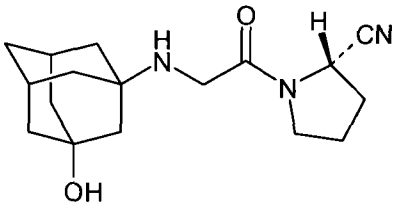
メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩は、主として肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を発揮する。また、末梢での糖取り込み促進、腸管からの糖吸収抑制等の作用も知られている。[40]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビルダグリプチン（Vildagliptin）

構造式：



化学名：(2*S*)-1-{[(3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino]acetyl}pyrrolidine-2-carbonitrile

分子式：$C_{17}H_{25}N_3O_2$

分子量：303.40

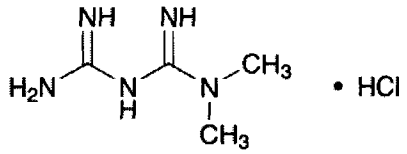
性　状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール（99.5）に溶けやすい。

融　点：約150℃

分配係数：1.255（1-オクタノール／水）、0.0042（1-オクタノール／0.1mol/L塩酸）、0.035（1-オクタノール／pH4.0緩衝液）、0.25（1-オクタノール／pH6.8緩衝液）

一般名：メトホルミン塩酸塩（Metformin Hydrochloride）

構造式：



化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量：165.62

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

融　点：約221℃（分解）

【取扱い上の注意】

使用期限内であっても、湿気を避けるため開封後はなるべく速やかに使用すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

エクメット配合錠LD	100錠（PTP）
	420錠（PTP）
	500錠（PTP）
	500錠（バラ）
エクメット配合錠HD	100錠（PTP）
	420錠（PTP）
	500錠（PTP）
	500錠（バラ）

【主要文献】

1) Tuchmann-Duplessis, H. et al. : Compt. Rend. 253,321, 1961 〔EQMS00001〕
2) 社内資料：生物学的同等性の検討 〔EQMU00002〕
3) 社内資料：生物学的同等性及び食事の影響の検討 〔EQMU00001〕
4) 社内資料：蛋白結合に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00005〕
5) Scheen, A.J. : Clin. Pharmacokinet. 30(5), 359, 1996 〔EQMS00002〕
6) 社内資料：CYP代謝に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00006〕
7) 社内資料：CYP阻害に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00007〕
8) 社内資料：CYP誘導に関する検討（*in vitro*） 〔EQAU00008〕
9) He H. et al. : Drug Metab. Dispos. 37(3), 536, 2009 〔EQAM00264〕
10) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 〔EQAU00001〕
11) 社内資料：トランスポーターに関する検討(1) 〔EQAU00010〕
12) 社内資料：トランスポーターに関する検討(2) 〔EQAU00011〕
13) 社内資料：トランスポーターに関する検討(3) 〔EQAU00012〕
14) 社内資料：トランスポーターに関する検討(4) 〔EQAU00013〕
15) Pentikäinen, P. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 16,195, 1979 〔EQMS00003〕
16) Kimura, N. et al. : Drug. Metab. Pharmacokinet. 20(5) , 379, 2005 〔EQMS00004〕
17) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 〔EQAU00014〕
18) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(9), 693, 2013 〔EQAF00126〕
19) He Y.-L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 63(7), 677, 2007 〔EQAM00145〕
20) He Y.-L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 65(3), 338, 2008 〔EQAM00202〕
21) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(1), 85, 2008 〔EQAM00186〕
22) Ayalasomayajula S.P. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(12),2913, 2007 〔EQAM00184〕
23) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(5), 1131, 2007 〔EQAM00141〕
24) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(8), 998, 2007 〔EQAM00151〕
25) Serra D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 46(7), 349, 2008 〔EQAM00219〕
26) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 25(5), 1265, 2009 〔EQAM00280〕
27) Yamaguchi M. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(8), 641, 2013 〔EQAM00798〕
28) Somogyi, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 23(5), 545, 1987 〔EQMS00005〕
29) 社内資料：メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（LMF237A1301） 〔EQMU00003〕
30) 社内資料：ビルダグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした臨床試験（LMF237A1303） 〔EQMU00004〕
31) 小田原雅人ほか：新薬と臨牀 61(12), 2593, 2012 〔EQAJ00369〕
32) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(1) 〔EQAU00031〕
33) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(2) 〔EQAU00032〕
34) 社内資料：DPP-4に対する阻害様式の検討 〔EQAU00033〕
35) Ahrén Bo: Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 21(4), 517, 2007 〔EQAS00056〕
36) 社内資料：DPP-4に対する阻害作用の検討 〔EQAU00034〕
37) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 48(9), 582, 2010 〔EQAF00039〕
38) Azuma K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 93(2), 459, 2008 〔EQAM00196〕
39) 社内資料：前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルのHbA1cに対する検討 〔EQAU00036〕
40) Lee A. J. :Pharmacotherapy 16(3), 327, 1996 〔EQMS00006〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(01)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（新聞発表用）

<table>
<tr><td>1</td><td>販　売　名</td><td>①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg
②ブイフェンド 200mg 静注用
③ブイフェンドドライシロップ 2800mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td>一　般　名</td><td>ボリコナゾール</td></tr>
<tr><td>3</td><td>申 請 者 名</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
<tr><td>4</td><td>成分・分量</td><td>①１錠中にボリコナゾール 50mg 又は 200mg を含有する錠剤
②１バイアル中にボリコナゾール 200mg を含有する用時溶解注射剤
③１瓶中にボリコナゾール 2800mg を含有するドライシロップ剤</td></tr>
<tr><td>5</td><td>用法・用量</td><td>①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg
<table>
<tr><td>成人（体重 40kg 以上）</td><td>通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。</td></tr>
<tr><td>成人（体重 40kg 未満）</td><td>通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。</td></tr>
<tr><td>小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）</td><td>ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。</td></tr>
<tr><td>小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）</td><td>ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。</td></tr>
</table>
②ブイフェンド 200mg 静注用
<table>
<tr><td>成人</td><td>通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）</td><td>通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。
なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する。</td></tr>
<tr><td>小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）</td><td>通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
<table>
<tr><td>成人（体重 40kg 以上）</td><td>通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。</td></tr>
<tr><td>成人（体重 40kg 未満）</td><td>通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。</td></tr>
<tr><td>小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）</td><td>ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。</td></tr>
<tr><td>小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）</td><td>ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。</td></tr>
</table>
（下線部を追加又は変更）</td></tr>
<tr><td>6</td><td>効能・効果</td><td>①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
下記の重症又は難治性真菌感染症
・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
・フサリウム症
・スケドスポリウム症
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

②ブイフェンド 200mg 静注用
下記の重症又は難治性真菌感染症
・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
・フサリウム症
・スケドスポリウム症
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
（下線部追加）</td></tr>
<tr><td>7</td><td>備　　考</td><td>本剤の有効成分であるボリコナゾールはトリアゾール系抗真菌薬である。
添付文書（案）を別紙として添付する。</td></tr>
</table>

ブイフェンド錠

添付文書案

ファイザー株式会社

201●年●月改訂（第●版）

日本標準商品分類番号
876179

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ブイフェンド®錠50mg
ブイフェンド®錠200mg

VFEND® Tablets

ボリコナゾール錠

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

現行添付文書（2014年10月改訂（第14版））からの変更点は下線で示した。

	50 mg	200 mg
承認番号	21700AMY00171	21700AMY00172
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
効能追加	201●年●月	
国際誕生	2002年3月	

【警　告】

(1) 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。

(2) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「副作用」の項参照］

(3) 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤）、トリアゾラム［「相互作用」の項参照］

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

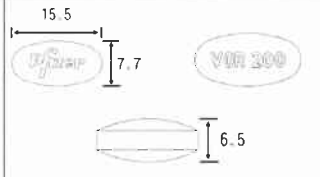
【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名 / 成分	ブイフェンド錠50mg	ブイフェンド錠200mg
有効成分	ボリコナゾール 50.000 mg	ボリコナゾール 200.000 mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2. 性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ブイフェンド錠50mg		Pfizer VOR50	白色フィルムコート錠
ブイフェンド錠200mg		Pfizer VOR200	白色フィルムコート錠

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- フサリウム症
- スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

［効能・効果に関連する使用上の注意］

(1) カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が 500/mm^3 未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人（体重 40kg 以上）	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400 mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。
成人（体重 40kg 未満）	通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。
小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）	ボリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

(1) 注射剤からボリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。

(2) 小児においては、注射剤からボリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。［「薬物動態」の項参照］なお，ボリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。

(3) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。

(4) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。［「薬物動態」の項参照］

(5) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。［「その他の注意」の項参照］

(6) 小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。

(7) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm^{3}以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。［臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。］

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者

(2) 重度の肝機能低下のある患者［重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。］

(3) 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者［「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1) 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。

(2) 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。

(3) 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

(4) 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。

(5) 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、前癌病変の早期発見に留意すること。［「その他の注意」の項参照］

(6) 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。［「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照］

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。
CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リマクタン、アプテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC_{max}は93%、AUCは、96%減少した[1]。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン（ミコブティン）	リファブチンとの併用により、本剤のC_{max}は69%、AUCは78%減少した[1]。 本剤との併用によりリファブチンのC_{max}は3.0倍、AUCは4.3倍増加した[2]。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ（ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC_{max}は61%、AUCは77%減少した[3]。 本剤との併用によりエファビレンツのC_{max}は1.4倍、AUCは1.4倍増加した[3]。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル（ノービア） リトナビル含有製剤（カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC_{max}は66%、AUCは82%減少した[4]。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン（テグレトール） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド（オーラップ） キニジン硫酸塩水和物（硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
麦角アルカロイド エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤（クリアミン配合錠、ジヒデルゴット）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム（ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC_{max}は49%、AUCは69%減少した[5]。 本剤との併用により、フェニトインのC_{max}は1.7倍、AUCは1.8倍増加した[5]	フェニトインは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
HIVプロテアーゼ阻害薬（インジナビルを除く） サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。 *In vitro*試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[6]。

非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（NNRTI） デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導するおそれがある。 *In vitro*試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7]。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC_{max}は1.1倍、AUCは1.7倍増加した[8]。 本剤との併用により、タクロリムスのC_{max}は2.2倍、AUCは3.2倍増加した[9]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した[10]。	本剤はワルファリンの代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC_{max}は2.2倍、AUCは3.8倍増加した[11]。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素（CYP2C19及びCYP3A4）を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	*In vitro*試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害した[7), 12)]。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した[13]。	本剤はジアゼパムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C19）を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC_{max}は1.2倍、AUCは1.5倍増加した[14]。	本剤はゾルピデムの代謝酵素（CYP3A4及びCYP2C9）を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC_{max}が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC_{max}とAUCが増加した[15]。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した[16]。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC_{max}とAUCが増加した[17), 18)]。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C9）を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC_{max}は14%、AUCは46%増加した[19]。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC_{max}は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC_{max}は15%、AUCは53%増加した[19]。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した[20]。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。

4. 副作用[21~24)]

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時（錠及び静注用）における国内臨床試験での副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、総症例100例中80例（80.0%）であった。主な副作用は、羞明（25.0%）、視覚障害（24.0%）、γ-GTP増加（11.0%）、悪心（8.0%）、嘔吐（8.0%）、肝機能異常（8.0%）、頭痛（8.0%）、AST（GOT）増加（7.0%）、ALP増加（7.0%）、ALT（GPT）増加（6.0%）、霧視（5.0%）、肝障害（5.0%）、食欲不振（5.0%）、不眠症（5.0%）等であった。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、53.6%（149例/278例）であった。主な副作用は、肝毒性（7.6%）、悪心（6.5%）、視力障害（5.8%）肝機能検査異常（5.0%）、頭痛（5.0%）等であった。

(1) **重大な副作用**

1) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明[注)]）、皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明[注)]）、多形紅斑（頻度不明[注)]）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3) **肝障害**（5.0%）：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) **心電図QT延長（頻度不明[注)]）、心室頻拍**（1.0%）**、心室細動（頻度不明[注)]）、不整脈（頻度不明[注)]）、完全房室ブロック（頻度不明[注)]）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) **心不全**（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) **腎障害**（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎不全、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) **呼吸窮迫症候群（頻度不明[注)]）**：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8) **ギラン・バレー症候群（頻度不明[注)]）**：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9) **血液障害**（2.0%）：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10) **偽膜性大腸炎（頻度不明[注)]）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11) **痙攣（頻度不明[注)]）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
12) **横紋筋融解症（頻度不明[注)]）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13) **間質性肺炎（頻度不明[注)]）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー

等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

14) **低血糖（頻度不明[注)]）**：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) **意識障害（頻度不明[注)]）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注)]
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症	貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留	肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈	
内分泌障害		ADH不適合分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症	眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎	腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、膵炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇	悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害			胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症			副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	高コレステロール血症、低ナトリウム血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎、骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群、末梢性ニューロパチー
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	うつ病、不安、激越
腎及び尿路障害			血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		喀血	
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、毒麻疹、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅	低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加、γ-GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、膵アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[25,26]

(1) 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［ラット10 mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100 mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。］

(2) 授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1) 未熟児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2) 小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

8. 過量投与[27,28]

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600 mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

10. その他の注意

(1) 外国人患者において、ボリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 μg/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 μg/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

(2) 本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における単回投与時の血漿中濃度[29]

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ボリコナゾール100、200、300及び400 mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

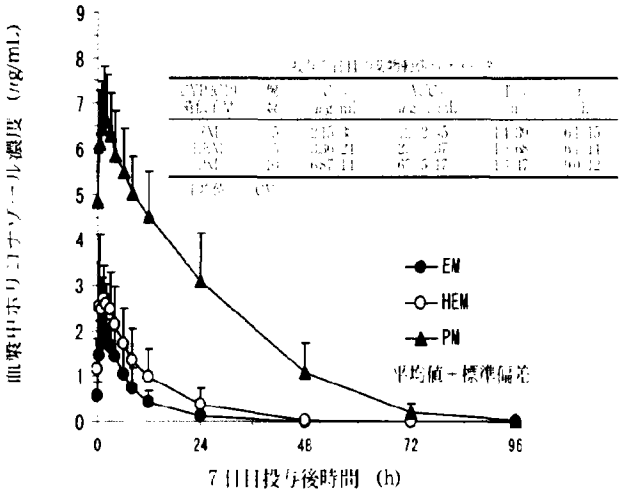
投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (18)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値（%CV）

(2) **健康成人における反復投与時の血漿中濃度**[30]

ボリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、本剤1回200 mg 1日2回反復投与（負荷投与：初日に1回400 mg 1日2回）したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した。



(3) **小児患者における反復投与時の血漿中濃度**[31]

日本人小児患者（3～14歳、18例）にボリコナゾール1回8 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9 mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9 mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_τの幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22 (2.03～18.3) μg/mL及び45.8 (10.0～156) μg•h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C_{max} (μg/mL)[注1]	AUC_τ (μg•h/mL)[注1]	T_{max} (h)[注2]
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。
注2：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50 kg以上の小児1例には、成人と同様にボリコナゾール1回4 mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回6 mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、1回200 mg 1日2回を7日間反復経口投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19 *1/*1又はCYP2C19*1/*17
HEM：CYP2C19 *1/*2又はCYP2C19 *1/*3
PM：CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3又はCYP2C19*3/*3

2. 生物学的利用率[32, 33]

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 食事の影響（外国データ）[34]

外国人健康成人男性（37例）において、高脂肪食（約1000 kcal）を取った直後にボリコナゾールを200 mg 1日2回7日間反復経口投与したとき、定常状態におけるC_{max}及びAUC_τは空腹時投与と比較し、それぞれ34%及び24%低下した。T_{max}は食事により1.4時間遅延した。

4. 分布[32]

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6 L/kgと推定された。

(1) **組織内移行（外国データ）**[35]

ボリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) **蛋白結合率**[36]

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝[36, 37]

*In vitro*試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6. 排泄[36]

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) **肝機能の低下した被験者（外国データ）**[38]

健康成人にボリコナゾール1回200 mg 1日2回（負荷投与1回400 mg 1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にボリコナゾール1回100 mg 1日2回（負荷投与1回200 mg 1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) **腎機能の低下した被験者（外国データ）**[39]

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50 mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6 mg/kg 1日2回の負荷投与後、3 mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) **血液透析**[40]

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾールの8%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果[21～23, 41～43]

(1) **重症又は難治性真菌感染症**

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相（1501001）	外国第Ⅲ相（150−307/602）	外国第Ⅲ相（150−309/604）	外国第Ⅲ相（150−608）
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	−	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	−	23/38	−
	カンジダ腹膜炎	4/4	−	−	−
	気管支・肺カンジダ症	1/1	−	1/2	−
	小計	11/12（91.7%）	−	35/61（57.4%）	162/248（65.3%）
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	−
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	−	−	−
	肺アスペルギローマ	14/18	−	−	−
	小計	27/39（69.2%）	67/119（56.3%）	40/86（46.5%）	−
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	−	1/4	−
	肺クリプトコックス症	7/7	−	−	−
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	−	−	1/2	−
	小計	8/8（100%）	−	2/6（33.3%）	−
フサリウム属	フサリウム血症	−	−	1/2	−
	フサリウム副鼻腔炎	−	−	1/1	−
	フサリウム眼内炎	−	−	2/4	−
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	その他のフサリウム症	0/1	−	1/3	−
	小計	0/1	−	5/11（45.5%）	−
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	−	−	0/3	−
	肺スケドスポリウム症	−	−	1/2	−
	スケドスポリウム皮下感染症	−	−	2/2	−
	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	−	−	0/1	−
	スケドスポリウム血症	−	−	0/1	−
	その他のスケドスポリウム症	−	−	0/1	−
	小計	−	−	3/10（30.0%）	−
	合計	46/60（76.7%）	67/119（56.3%）	85/174（48.9%）	162/248（65.3%）

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は，以下のとおりであった。

予防成功率[1]		群間差 [95% 信頼区間][2]
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9%（109/223）	33.5%（80/239）	16.3 [7.6, 25.0] %

1) 移植後180日間において，以下の項目をすべて満たした被験者の割合
- 生存していること。
- 侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
- 移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。

2) 移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに，ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層とした Fleiss法

また，侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において，投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用[44~54)]

(1) ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。

(2) ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。

(3) 免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序[55)]

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール(voriconazole)

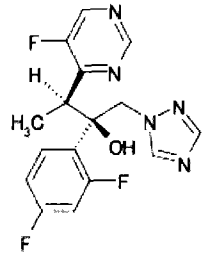
略号：VRCZ

化学名：(2*R*, 3*S*) -2-(2, 4-difluorophenyl) -3-(5-fluoropyrimidin-4-yl) -1-(1, 2, 4-triazol-1-yl) butan-2-ol

分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

構造式：



性　状：ボリコナゾールは、白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【承認条件】

安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

【包　　装】

ブイフェンド錠50 mg：50錠（PTP）

ブイフェンド錠200 mg：50錠（PTP）

【主要文献】

1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]

2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]

3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]

4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]

5) Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56（Suppl.1）: 37, 2003 [L20040707053]

6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310041]

7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310042]

8) Romero, A.J.et al. : Clin Pharmacol Ther 71（4）: 226, 2002 [L20040707176]
9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験）
[L20050310043]
10) Purkins, L.et al. : Br J Clin Pharmacol 56（Suppl. 1）: 24, 2003 [L20040707054]
11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験）
[L20050310044]
12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310045]
13) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 63（10）: 941, 2007 [L20071002034]
14) Saari, T.I.et al. : Br J Clin Pharmacol 63（1）: 116, 2007 [L20070313251]
15) Hagelberg ,N.M.et al. : Eur J Clin Pharmacol 65（3）: 263, 2009 [L20090225001]
16) Saari, T.I.et al. : Eur J Clin Pharmacol 64（1）: 25、2008 [L20080117022]
17) Hynninen, V.V.et al. : Antimicrob Agents Chemother 50（6）: 1967、2006
[L20060606012]
18) Hynninen, V.V.et al. : Fundam Clin Pharmacol 21（6）: 651、2007
[L20071203097]
19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態
[L20070115007]
20) Rengelshausen, J.et al. : Clin Pharmacol Ther 78（1）: 25、2005
[L20050812016]
21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験）
[L20041124004]
22) 社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
23) 社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
24) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験） [L20150615076]
25) 社内資料：生殖発生毒性試験　ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験） [L20050310046]
26) 社内資料：生殖発生毒性試験　ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内*in vivo*試験）
[L20050310047]
27) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310048]
28) 社内資料：健常成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
29) 社内資料：健常成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性（国内第Ⅰ相試験）
[L20050317019]
30) 社内資料：健常成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験） [L20050317020]
31) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
32) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス
[L20050310052]
33) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
34) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
35) Lutsar, I.et al. : Clin Infect Dis 37（5）: 728、2003 [L20040707110]
36) Roffey, S.J.et al. : Drug Metab Dispos 31（6）: 731、2003 [L20040707072]
37) Hyland、R.et al. : Drug Metab Dispos 31（5）: 540、2003 [L20040707074]
38) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310055]
39) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310056]
40) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験）
[L20050310057]
41) Herbrecht, R.et al. : N Engl J Med 347（6）: 408、2002 [L20020909325]
42) Perfect, J.R.et al. : Clin Infect Dis 36（9）: 1122、2003 [L20040707126]
43) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
44) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験）
[L20041124005]
45) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310059]
46) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310060]
47) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310061]
48) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310062]
49) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310063]
50) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310064]
51) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310065]
52) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310066]
53) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310067]
54) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310068]
55) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響（海外*in vitro*試験） [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7